S.Z.

Biochemische Zeitschrift.

Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie.

Herausgegeben von

E. Buchner-Würzburg, P. Ehrlich-Frankfurt a. M., F. Hofmeister-Straßburg i. Els., C. von Noorden-Wien, E. Salkowski-Berlin, N. Zuntz-Berlin

unter Mitwirkung von

Redigiert von

C. Neuberg-Berlin.

Achtundvierzigster Band.

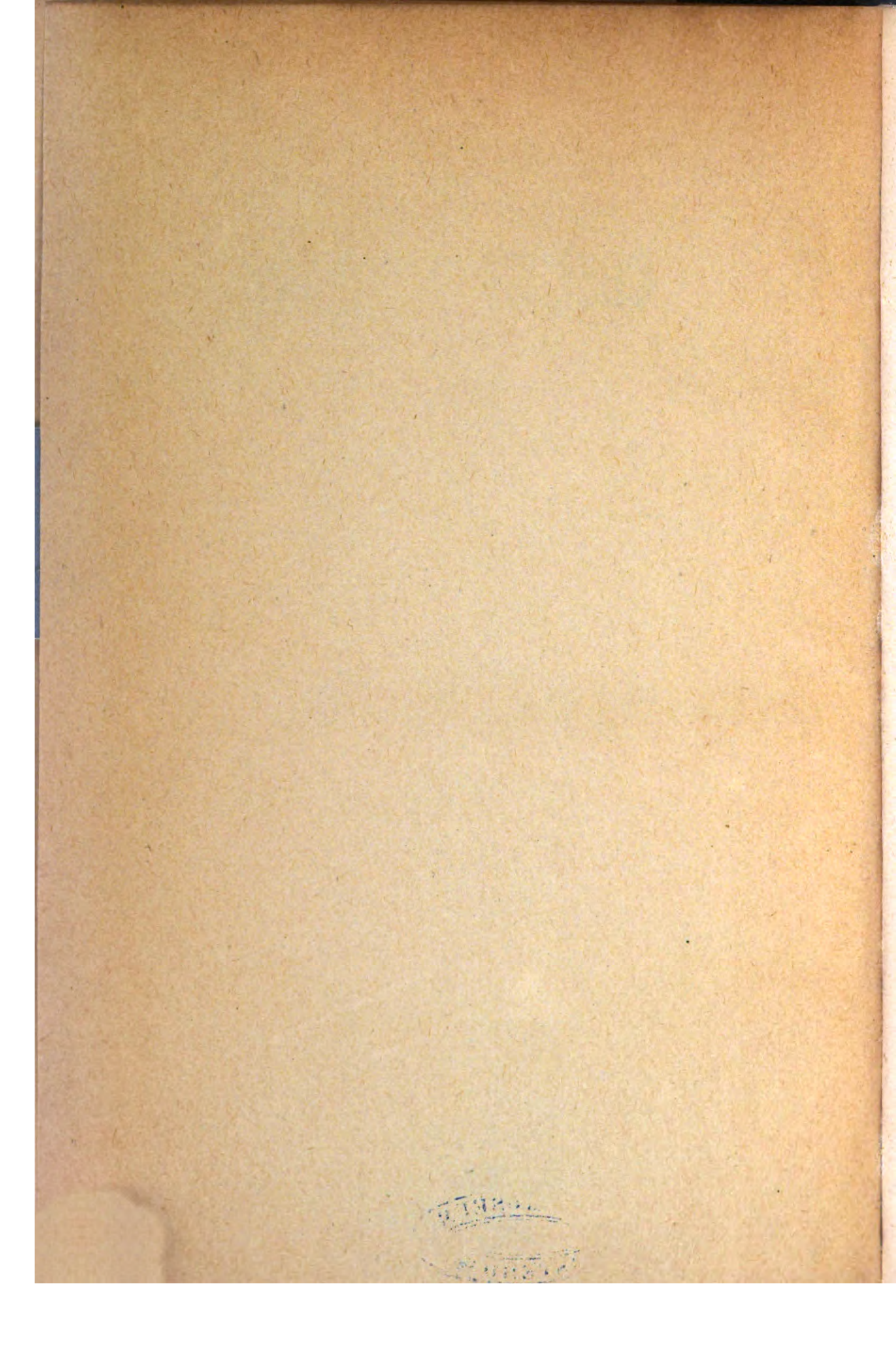


Berlin.
Verlag von Julius Springer.
1913.




KOSTER


LEESMUSEUM
AMSTERDAM.



Biochemische Zeitschrift.

Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie.

Herausgegeben von

E. Buchner-Würzburg, P. Ehrlich-Frankfurt a. M., F. Hofmeister-Straßburg i. Els., C. von Noorden-Wien, E. Salkowski-Berlin, N. Zuntz-Berlin

unter Mitwirkung von

M. Ascoli-Catania, **L. Asher**-Bern, **J. Bang**-Lund, **G. Bertrand**-Paris, **A. Bickel**-Berlin, **F. Blumenthal**-Berlin, **A. Bonanni**-Rom, **F. Bottazzi**-Neapel, **G. Bredig**-Karlsruhe i. B., **A. Durig**-Wien, **F. Ehrlich**-Breslau, **G. Embden**-Frankfurt a. Main, **H. v. Euler**-Stockholm, **S. Flexner**-New York, **S. Fränkel**-Wien, **E. Freund**-Wien, **U. Friedemann**-Berlin, **E. Friedmann**-Berlin, **O. v. Fürth**-Wien, **G. Galeotti**-Neapel, **H. J. Hamburger**-Groningen, **A. Heffter**-Berlin, **V. Henri**-Paris, **W. Heubner**-Göttingen, **R. Höber**-Kiel, **M. Jacoby**-Berlin, **R. Kobert**-Rostock, **M. Kumagawa**-Tokio, **F. Landolf**-Buenos Aires, **L. Langstein**-Berlin, **P. A. Levene**-New York, **L. v. Liebermann**-Budapest, **J. Loeb**-New York, **W. Loeb**-Berlin, **A. Loewy**-Berlin, **A. Magnus-Levy**-Berlin, **J. A. Mandel**-New York, **L. Marchlewski**-Krakau, **P. Mayer**-Karlsbad, **J. Meisenheimer**-Berlin, **L. Michaelis**-Berlin, **J. Morgenroth**-Berlin, **W. Nernst**-Berlin, **W. Ostwald**-Leipzig, **W. Palladin**-St. Petersburg, **W. Pauli**-Wien, **R. Pfeiffer**-Breslau, **E. P. Pick**-Wien, **J. Pohl**-Breslau, **Ch. Porcher**-Lyon, **F. Roehmann**-Breslau, **P. Rona**-Berlin, **S. Salaskin**-St. Petersburg, **N. Sieber**-St. Petersburg, **M. Siegfried**-Leipzig, **S. P. L. Sörensen**-Kopenhagen, **K. Spiro**-Straßburg, **E. H. Starling**-London, **J. Stoklasa**-Prag, **W. Straub**-Freiburg i. B., **A. Stutzer**-Königsberg i. Pr., **F. Tangl**-Budapest, **H. v. Tappeiner**-München, **H. Thoms**-Berlin, **J. Traube**-Charlottenburg, **A. J. J. Vandevelde**-Gent, **W. Wiechowski**-Prag, **A. Wohl**-Danzig, **J. Wohlgemuth**-Berlin.

Redigiert von

C. Neuberg-Berlin.

Achtundvierzigster Band.



Berlin.

Verlag von Julius Springer.

1913.



Druck von Oscar Brandstetter in Leipzig.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Sakaguchi, Kōzō. Über den Fettgehalt des normalen und pathologischen Harns 1

Rona, P. und **F. Arnheim.** Beiträge zur Frage der Glykolyse. III . 35

Rolly, Fr. und **Fr. Oppermann.** Das Verhalten des Blutzuckers bei Gesunden und Kranken. I. 50

Juschtschenko, A. S. Zur Physiologie der Schilddrüse: Gehalt an Phosphor, Stickstoff und Lipoiden bei thyreoidektomierten Tieren 64

Schulz, Arthur. Zur Kenntnis der Fermente der Purinreihe 86

Elias, Herbert. Über die Rolle der Säure im Kohlenhydratstoffwechsel. Über Säurediabetes 120

Lhoták von Lhota, Camill. Versuche über die Fixation des Digitoxins (Merck) im Organismus des Kaninchens nach intravenöser Injektion nebst vergleichenden Versuchen mit Strophantin g. . 144

Rullmann, W. Vorläufige Mitteilung über Römers Arbeit: „Zur Schardinger-Reaktion der Kuhmilch" 155

Willberg, M. A. Die natürliche Resistenz der Igel einigen Giften gegenüber 157

Zaleski, W. und **Elisabeth Marx.** Über die Rolle der Carboxylase in den Pflanzen 175

Kanitz, Aristides. Die Temperatur-Frequenz-Kurve des Säugerherzens 181

Rolly, Fr. und **Fr. Oppermann.** Das Verhalten des Blutzuckers bei Gesunden und Kranken. II. Der Blutzuckergehalt bei gesunden Menschen unter physiologischen Bedingungen 187

Rolly, Fr. und **Fr. Oppermann.** Das Verhalten des Blutzuckers bei Gesunden und Kranken. III. Der Blutzucker bei künstlicher Hyperthermie 200

Beutner, R. Einige weitere Versuche betreffend osmotische und kolloidale Quellung des Muskels 217

Ostwald, Wolfgang. Zur Frage nach der kolloidchemischen Analyse des Spezifizitätsproblems 225

Borowikow, G. A. Über die Ursachen des Wachstums der Pflanzen. I. 230

Kämmerer, Hugo und **Ludwig Aubry.** Untersuchungen über die Beziehungen der Serumeiweißkörper zur Antitrypsinwirkung . . . 247

Löb, Walter. Über die photochemische Synthese der Kohlenhydrate 257

Rolly, Fr. und **Fr. Oppermann.** Das Verhalten des Blutzuckers bei Gesunden und Kranken. IV 259

Rolly, Fr. und **Fr. Oppermann.** Das Verhalten des Blutzuckers bei Gesunden und Kranken. V 268

Seite

Rona, Peter und **Paul György.** Über das Natrium- und das Carbonation im Serum. Beitrag zur Frage des „nicht diffusiblen Alkalis" im Serum 278
Walbum, L. E. Über die Verwendung von Rotkohlauszug als Indicator bei der colorimetrischen Messung der Wasserstoffionenkonzentration 291
Leo, H. Über das Wesen der Organverfettungen nach Phosphorvergiftung 297
Leo, H. und **W. Truschennikoff.** Untersuchungen über Fettbildung unter dem Einflusse des Phosphors 302
Leo, H. und **C. Bachem.** Weitere Untersuchungen über Fettbildung in der überlebenden Leber 313
Iwanowski, D. Kolloidales Chlorophyll und die Verschiebung der Absorptionsbänder in lebenden Pflanzenblättern 328
Ishimori, Kuniomi. Über die Aufspeicherung und Abgabe des Glykogens 332
Weil, Edmund. Über die Wirkungsweise des Komplementes bei der Hämolyse 347
Buglia, G. Über den Übergang der Eiweißverdauungsprodukte von der Mutter auf den Foetus 362
Lifschütz, I. Quantitative Bestimmungen der Oxydationsprodukte des Cholesterins 373
Simon, Friedrich. Über die Keimung zuvor belichteter und chemisch vorbehandelter Samen 410
Barsickow, Max. Experimentelle Untersuchungen über die therapeutische Wirkung der Hefe bei der alimentären, multiplen Polyneuritis der Meerschweinchen und Tauben 418
Auerbach, Fr. und **H. Pick.** Bemerkung zur Pankreasverdauung . . 425
Grosser, Paul. Über den Einfluß des Kochens auf das physikalisch-chemische Verhalten von Frauenmilch, Kuhmilch und Buttermilch 427
Evans, C. Lovatt. Der Einfluß der Nahrung auf den Amylasegehalt des menschlichen Speichels 432
Bertolini, Amilcare. Über die das Diphtherietoxin entgiftende Wirkung der autolysierenden Leber 448
Bickel, A. und **Mich. Pawlow.** Über den Einfluß einiger Herzmittel auf die Kurve des Elektrokardiogramms 459
Rolly, Fr. und **Fr. Oppermann.** Das Verhalten des Blutzuckers bei Gesunden und Kranken. VI. 471
Durig, A. und **A. Grau.** Der Energieumsatz bei der Diathermie . . 480
Berichtigung 498
Autorenverzeichnis 499

Über den Fettgehalt des normalen und pathologischen Harns.

Von

Kōzō Sakaguchi.

(Aus dem Medizinisch-chemischen Institut der Universität Tokio.)

(Eingegangen am 17. November 1912.)

Bekanntlich wird bei Chylurie viel Fett im Harne ausgeschieden. Aber auch bei anderen Krankheiten liegen Angaben über die pathologische Fettausscheidung im Harne vor. Leider sind alle bisherigen Methoden der Fettbestimmung im Harne nicht ganz einwandfrei. So haben einige Forscher den Harn einfach mit Äther ausgeschüttelt, die anderen haben den Harn unter Zusatz von gebranntem Gips zur Trockne verdampft und den zerriebenen Rückstand im Soxhletschen Extraktionsapparat mit Äther ausgezogen, während wiederum die anderen den Harn mit entfetteter Tierkohle schüttelten und darauf die letztere im Soxhletschen Apparate mit Äther extrahierten. Bei allen wurde der so gewonnene Ätherextrakt einfach als Fett bezeichnet. Daß indessen diese Art Fettbestimmung insofern fehlerhaft ist, als der Ätherextrakt stets mehr oder minder Beimengungen einschließt, ist von Kumagawa und Suto erwiesen worden. Der Ätherextrakt des Harns enthält vor allem viel Hippursäure. Diejenigen Untersuchungen, die sich mit bloßem Nachweis des Fettes im Harne begnügten und jeden positiven Befund einfach als pathologisch hinstellten, haben heutzutage zum großen Teil deshalb ihre Bedeutung verloren, weil das Vorkommen von Fett im Harn zuerst von K. A. H. Mörner[1]), dann von S. Hybinette[2]) und zuletzt von

[1]) K. A. H. Mörner, Skand. Arch. f. Physiol. **6**, 332.

[2]) S. Hybinette, Skand. Arch. f. Physiol. **7**, 380.

S. Kakiuchi[1]) als normale Erscheinung sichergestellt worden ist. Wer demnach ein Urteil über den Zusammenhang zwischen Lipurie und irgendeiner Krankheit fällen will, der muß zuerst den mittels einer einwandfreien Methode bestimmten Fettgehalt des normalen und pathologischen Harnes miteinander vergleichen können. Das ist indes bis jetzt nicht möglich gewesen, weil man keine Methode zur exakten Fettbestimmung des Harnes kannte. Nun ist in neuester Zeit die Verseifungsmethode von Kumagawa-Suto speziell zum Zwecke der Fettbestimmung im Harne durch S. Kakiuchi so zweckmäßig und sinnreich erweitert worden, daß man jetzt imstande ist, den Fettgehalt sowohl im normalen wie im pathologischen Harne mit Sicherheit genau festzustellen. Deshalb habe ich mich auf Veranlassung und unter der Leitung der Herren Prof. M. Kumagawa und Prof. S. Kakiuchi mit dieser Frage beschäftigt.

Einige Bemerkungen zur Methodik.

Es handelt sich hier meist um die Bestimmung ganz kleiner Fettmengen im Harne. Darum habe ich alle Bedingungen der Methode vorher eingehend durchgearbeitet, und erst nachdem ich mich durch Extraversuche überzeugt hatte, daß die Menge des Harnfettes bis auf einige Zehntelmilligramm genau und fehlerfrei festgestellt werden kann, bin ich zu den eigentlichen Untersuchungen übergegangen.

Um Harne ohne Zersetzung bis zur Zeit der Untersuchung aufbewahren zu können, habe ich dem Harne verschiedene Desinfektionsmittel zugesetzt. Allein ich konnte kein Mittel ausfindig machen, dessen Zusatz zu dem Harne auf die spätere Fettbestimmung nicht störend einwirkt. Deshalb habe ich am Ende die in 24 Stunden ohne Zusatz irgendeines Desinfektionsmittels gesammelten Harne möglichst schnell in Arbeit genommen.

Was das Quantum des Harnes bei der Fettbestimmung betrifft, so reichen bei Chylurie 50 ccm Harn für eine Bestimmung aus. Bei stark konzentriertem Harn, wie bei Nephritis, wurden 100 ccm Harn direkt verseift. Sonst wurden in der Regel je 200 ccm Harn auf einmal verarbeitet. Dieselben wurden zuerst mit 15 ccm 15%iger Natronlauge ver-

[1]) S. Kakiuchi, diese Zeitschr. 82, 137.

setzt und auf dem Wasserbade bis auf etwa 70 ccm eingeengt. Alsdann wurde der Rückstand in einem Becherglas von 250 bis 300 ccm Rauminhalt mit Zusatz von 30 ccm gesättigter Natronlauge (1,5 D) genau nach Art von Kumagawa-Suto 2 bis 3 Stunden verseift, indem das mittels einer Glasglocke bedeckte Becherglas auf dem siedenden Wasserbade erhitzt wurde. Diabetischer Harn erfordert zur vollständigen Verseifung mehr Alkali und längere Dauer der Zerkochung. Das Verseifungsgemisch wird nach dem Erkalten in einem 500 ccm fassenden Scheidetrichter hineingebracht, vorsichtig mit 40 ccm konzentrierter Salzsäure versetzt und nach guter Kühlung noch 40 ccm Säure zugesetzt. Hierbei entwickelt sich reichlich Kohlensäuregas, und es kann bei unvorsichtigem Arbeiten leicht zum Mißerfolge führen. Dies läßt sich dadurch verhüten, daß man nach dem Säurezusatz schnell mit einem Glasstöpsel verschließt und nach jedesmaliger Schüttelung des Scheidetrichters bei umgekehrter Stellung desselben das Gas durch den Hahn entweichen läßt. Diese Manipulation wird so oft wiederholt, bis keine Gasentwicklung mehr bemerkbar wird. Alsdann wird der Inhalt nach der Kühlung mit 70 ccm Äther tüchtig ausgeschüttelt und die wässerige Flüssigkeit nach der Scheidung abgelassen. Die Ausschüttelung wird mit 50 ccm Äther noch einmal wiederholt. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden dann abgedampft. Die weitere Verarbeitung geschieht genau nach der Vorschrift von Kumagawa-Suto. Der durch Aufnehmen in Petroläther schließlich gewonnene Petrolätherextrakt wurde in einem Becherglas zur Austreibung beigemengter Benzoesäure, Oxysäuren, Phenol usw. im Vakuumapparat nach Kakiuchi 3 Stunden lang in der Hitze evakuiert, dann im Vakuumexsiccator mit Chlorcalcium erkaltet und gewogen. Beim Öffnen des Exsiccators wird stets durch Chlorcalcium getrocknete Luft zugelassen.

Wie oben erwähnt, habe ich die angesäuerte Seifenlösung nur zweimal mit Äther (70 und 50 ccm) ausgeschüttelt. Um zu sehen, ob hierdurch eine vollständige Extraktion der Fettsäuren erzielt wird, habe ich in einer Extraprobe 4 malige Schüttelung der Lösung mit Äther in der Reihenfolge von 70, 50, 70 und 50 ccm ausgeführt. Die zwei ersten und zwei letzten Extrakte wurden vereinigt und genau in der oben beschriebenen Weise behandelt. Es haben sich folgende Zahlen ergeben:

Menge des Petrolätherextraktes:

	Vor der Extraktion	Nach 3stündiger Evakuierung
Extrakt I . . .	0,0418 g	0,0033 g
„ II . . .	0,0002 „	0,0001 „

Es hat sich dabei herausgestellt, daß die Fettsäuren durch 2maliges Ausschütteln mit 70 und 50 ccm Äther aus der Seifenlösung vollständig extrahiert wurden.

Zur Austreibung beigemengter Benzoesäure empfiehlt Kakiuchi, das Petrolätherextrakt in einer Platinschale oder in einem Porzellantiegel der Vakuumbehandlung zu unterwerfen. Ich habe hierzu einfach ein etwa 100 ccm fassendes Becherglas benutzt. Um festzustellen, ob hierdurch irgendein Unterschied hervorgerufen wird, habe ich das Gemenge von Benzoesäure und Stearinsäure im Becherglas der Vakuumbehandlung unterworfen und das Ergebnis mit dem von Kakiuchi in der Platinschale behandelten[1]) verglichen. Die Resultate sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Autor	Angewandte			Nach 3stünd. Evakuation zurückgebliebene	
	Stearinsäure g	Benzoesäure g	Summa g	Gesamtmenge g	Benzoesäure g
Kakiuchi . . .	0,0651	0,0600	0,1251	0,0683	0,0032
Sakaguchi Nr. 1	0,0644	0,0611	0,1255	0,0671	0,0027
„ „ 2	0,0604	0,0302	0,0906	0,0617	0,0013
„ „ 3	0,0103	0,0619	0,0722	0,0103	0,0000

Hiernach entweicht Benzoesäure infolge der Vakuumbehandlung ebensogut in einem Becherglas wie in einer Platinschale. Eine vollständige Verflüchtigung der Benzoesäure scheint jedoch bei Gegenwart reichlicher Mengen Fettsäuren etwas erschwert zu werden. Ist die Menge der Fettsäuren, wie in den Harnen, sehr klein, so kann man mit Sicherheit sagen, daß eine 3stündige Evakuation zum vollständigen Austreiben der Benzoesäure hinreichend ist.

Fettgehalt des normalen Harnes.

Wie bereits erwähnt, steht es nunmehr fest, daß das Fett ein normaler Bestandteil des Harnes ist. Indessen steht zurzeit eine ausführliche Untersuchung über den normalen Fettgehalt des Harnes noch aus. Allerdings haben im Jahre 1897

[1]) a. a. O.

Reale, Giuranno und Lucibelli[1]) Fettbestimmungen im normalen Harne ausgeführt und im Tagesharne im Mittel 0,44 g Fett gefunden, während Hybinette in 10 l Normalharn nur 0,0165 bis 0,025 g hochmolekularer Fettsäuren, und Kakiuchi nach Hybinettescher Methode ebenfalls in 10 l Harn nur 0,024 g hoher Fettsäuren gefunden hat.

Bei dieser Sachlage ist hierüber jedenfalls noch eine weitere Prüfung notwendig. Ich habe deshalb bei 5 gesunden Praktikanten im Laboratorium auf die tägliche Ausscheidung von Fett in ihren 24 Stunden-Harnen gefahndet.

Sämtliche Harne sind vor der Fettbestimmung auf Eiweiß, Zucker und Gallenfarbstoff mit negativem Resultate geprüft worden. Die einzelnen Daten sind tabellarisch zusammengestellt.

Tabelle I.

Harn von K. S., Dr. med. (26 Jahre, 48 kg schwer, Verfasser selbst).

Datum 1911	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 200 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g
25.—26. VI.	900	1,026	0,0033	0,0149
27.—28.	720	1,021	a) 0,0048 b) 0,0046 Mittel 0,0047	0,0169
28.—29.	790	1,030	a) 0,0033 b) 0,0031 Mittel 0,0032	0,0126
30. VI.-1. VII.	985	1,019	a) 0,0028 b) verloren	0,0138
2.—3.	1320	1,016	a) 0,0027 b) 0,0026 Mittel 0,0026$_5$	0,0175
3.—4.	1470	1,016	a) 0,0018 b) 0,0018 Mittel 0,0018	0,0132
4.—5.	910	1,023	a) 0,0029 b) 0,0032 Mittel 0,0030$_5$	0,0139
5.—6.	1090	1,019	a) 0,0023 b) 0,0024 Mittel 0,0023$_5$	0,0128
			Mittel	0,0144

[1]) Reale, Giuranno und Lucibelli, Malys Jahresber. f. Tierchem. 27, 43.

Tabelle II.

Harn von J. O., Dr. med. (33 Jahre, 49 kg schwer).

Datum 1911	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 200 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g
15.—16. XI.	1370	1,012	a) 0,0022 b) 0,0020 Mittel 0,0021	0,0143
17.—18.	1200	1,018	a) 0,0019 b) 0,0015 Mittel 0,0017	0,0102
24.—25.	990	1,017	a) 0,0007 b) 0,0006 Mittel 0,00065	0,0032
28.—29.	920	1,017	a) 0,0017 b) 0,0012 Mittel 0,00145	0,0067
13.—14. XII.	1250	1,016	a) 0,0017 b) 0,0020 Mittel 0,00185	0,0116
				Mittel **0,0092**

Tabelle III.

Harn von K. K., Dr. med. (28 Jahre, 43 kg schwer).

Datum 1911	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 200 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g
16.—17. XI.	1000	1,018	a) 0,0008 b) 0,0010 Mittel 0,0009	0,0045
17.—18.	850	1,021	a) 0,0010 b) 0,0013 Mittel 0,00115	0,0049
24.—25.	920	1,020	a) 0,0011 b) 0,0009 Mittel 0,0010	0,0046
27.—28.	710	1,027	a) 0,0009 b) 0,0010 Mittel 0,00095	0,0034
				Mittel **0,0044**

Tabelle IV.

Harn von S. S., Dr. med. (27 Jahre, 52 kg schwer).

Datum 1911	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 200 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g
27.—28. XI.	1580	1,015	a) 0,0011 b) 0,0013 Mittel 0,0012	0,0095
29.—30.	1330	1,015	a) 0,0009 b) 0,0007 Mittel 0,0008	0,0053
5.—6. XII.	1220	1,015	a) 0,0009 b) 0,0010 Mittel 0,00095	0,0058
6.—7.	1330	1,020	a) 0,0016 b) 9,0013 Mittel 0,00145	0,0096
				Mittel 0,0076

Tabelle V.

Harn von S. J., Dr. med. (28 Jahre, 56 kg schwer).

Datum 1911	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 200 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g
28.—29. XI.	1360	1,014	a) 0,0013 b) 0,0012 Mittel 0,00125	0,0085
6.—7. XII.	1110	1,015	a) 0,0004 b) 0,0005 Mittel 0,00045	0,0025
7.—8.	1720	1,013	a) 0,0012 b) 0,0009 Mittel 0,00105	0,0090
8.—9.	1120	1,017	a) 0,0014 b) 0,0012 Mittel 0,0013	0,0073
				Mittel 0,0068

Tabelle VI.

Übersichtstabelle über den Fettgehalt des normalen Harnes.

Nr. der untersuchten Personen	Dauer der Untersuchungen Tage	Fettgehalt im 24-Std.-Harne Maximum g	Minimum g	Mittel g
1	8	0,0175	0,0126	0,0144
2	5	0,0143	0,0032	0,0092
3	4	0,0049	0,0034	0,0044
4	4	0,0096	0,0053	0,0076
5	4	0,0090	0,0025	0,0068
				Mittel 0,0085

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, zeigt die Menge der täglichen Fettausscheidung im Harne nicht nur große individuelle Verschiedenheiten, sondern auch für ein und dasselbe Individuum starke Tagesschwankungen. Unter allen Umständen ist ihre Menge im normalen Zustande so klein, daß sie für gewöhnlich pro Tag innerhalb von 0,015 g bleibt und selbst im maximalen Falle 0,02 g nicht erreicht.

Einfluß des Nahrungsfettes auf die Fettausscheidung im Harne.

Tierversuche hierüber sind bisher von verschiedenen Seiten angestellt worden. So haben Tiedemann und Gmelin, Cl. Bernard, Ludwig, Hammerbacher bei Hunden, Frerichs und Lang bei Katzen durch reichliche Fettzufuhr Ausscheidung von Fett im Harne nachgewiesen. Neuerdings hat Schöndorff[1]) einen 33 kg schweren Hund täglich mit 300 g Schweineschmalz nebst 100 g Pferdefleisch ernährt und im Harne 0,126 g Fett pro Tag wiedergewonnen.

Nach diesen Angaben erscheint es sicher, daß bei Tieren sich die Fettausscheidung im Harne infolge von reichlichem Fettgenuß vermehrt. Nach der Angabe von Wiener[2]) soll der normale Hundeharn ebenfalls Fett enthalten. Es ist nun möglich, daß der normale Fettgehalt des Harnes bei Hunden größer ist, und bei ihnen Nahrungsfett leichter in den Harn

[1]) B. Schöndorff, Arch. f. d. ges. Physiol. 117, 291. Hier findet sich auch die ältere Literatur angegeben.

[2]) M. Wiener, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 11, 296.

übergeht, als bei Menschen. Untersuchungen an Menschen in dieser Hinsicht liegen meines Wissens noch nicht vor. Deshalb habe ich die Versuche an mir selbst angestellt.

Bei ganz freiwilliger Ernährung schwankte die tägliche Fettausscheidung im Harne bei mir zwischen 0,0126 bis 0,0175 g, wie in der Tabelle I verzeichnet worden ist.

Bevor ich zur Prüfung über das Verhalten fettreicher Nahrung auf die Fettausscheidung im Harne übergehe, erschien es mir von Interesse, den Fettgehalt in der gewohnten Nahrung sowie die Fettausscheidung im Harne bei deren Aufnahme nochmals festzustellen. Hierzu habe ich 5 Tage lang täglich eine bestimmte Nahrung aufgenommen und während dieser Zeit den Harn auf seinen Fettgehalt untersucht. Zur Zeit betrug mein Körpergewicht 47,7 kg.

Von der Zusammensetzung der von mir aufgenommenen Hauptnahrungsmittel, wie Reis, Fleisch, Eier und Zucker, habe ich selber direkte Bestimmungen ausgeführt. Die Zusammensetzung der sonstigen nebensächlichen Speisen ist den Analysen anderer Forscher entnommen worden.

Das Nähere ist in der Tabelle VII und VIII verzeichnet.

Tabelle VII.

Zusammensetzung der Nahrungsmittel.

	Eiweiß %	Fett %	Kohlenhydrat %	Analysiert von
Reis (lufttrocken)	6,47	0,85	77,20	Sakaguchi
Rindfleisch Nr. 1	22,94	2,61	—	Sakaguchi
„ „ 2	19,06	6,35	—	Sakaguchi
Hühnerei[1]) (ohne Schale)	12,55	10,15	—	Sakaguchi
Rohrzucker	—	—	89,25	Sakaguchi
Miso	10,88	3,32	1,01	Sanitätsanstalt
In Miso eingelegter Rettich	6,14	0,19	—	Sanitätsanstalt
Eierpflanze	1,00	0,06	—	Sanitätsanstalt
Zwiebel	1,00	0,05	5,52	Dr. M. Maeda
Soja	4,94	0,00	17,40	Dr. M. Maeda

Nach meinen zahlreichen Analysen mit der Kumagawa-Sutoschen Methode enthielt das Hühnereiweiß im Mittel nur 0,005% Fett, was praktisch gleich Null betrachtet werden kann.

[1]) Eidotter enthielt 28,76% Neutralfett (hochmolekulare Fettsäure × 1,046), während das Ätherextrakt davon 35,22% betrug.

Tabelle VIII.

Art und Menge der aufgenommenen Nahrung in den Versuchstagen.

Datum 1911	19. IX. g	20. IX. g	21. IX. g	22. IX. g	23. IX. g
Reis (lufttrocken) .	470	495	502	507	470
Rindfleisch Nr. 1 .	173	165	—	—	—
„ „ 2 .	—	—	167	165	161
Hühnerei (ohne Schale)	77	85	71	94	90
Rohrzucker . . .	15	16	12	11	11
Miso	20	25	31	28	23
In Miso eingelegter Rettich	21	13	15	16	13
Eierpflanze	20	44	22	29	33
Zwiebel	130	112	102	109	107
Soja	60	40	45	35	42
	Gesamtmenge pro Tag				
Fett	16,91	17,86	23,02	25,12	23,98
Kohlenhydrat . .	395,25	410,61	412,92	414,36	386,94
Eiweiß	87,69	87,60	80,98	83,19	79,17
Calorien	2138	2210	2240	2275	2135

Tabelle IX.

Fettgehalt im Harne bei gewohnter Nahrung.

Datum 1911	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 200 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g
19.—20. IX.	750	1,031	a) 0,0021 b) 0,0020 Mittel 0,0020$_5$	0,0077
20.—21.	810	1,032	a) 0,0028 b) 0,0030 Mittel 0,0029	0,0117
21.—22.	710	1,031	a) 0,0036 b) 0,0033 Mittel 0,0034$_5$	0,0122
22.—23.	1050	1,022	a) 0,0025 b) 0,0023 Mittel 0,0024	0,0126
23.—24.	940	1,023	a) 0,0023 b) 0,0020 Mittel 0,0021$_5$	0,0101
				Mittel **0,0109**

Demnach nahm ich mit der gewohnten Nahrung pro Tag nur 17 bis 25 g Fett auf und schied im Harn im Mittel 0,01 g Fett aus. Nach dieser Voruntersuchung gehe ich jetzt zur fettreichen Nahrung über.

Fettausscheidung bei großer Fettaufnahme.

Es war mir nicht möglich, fettreiche Nahrung mehrere Tage hintereinander zu mir zu nehmen. Deshalb mußte ich mich jedesmal mit nur eintägiger Dauer der großen Fettaufnahme begnügen. Vor und nach dem Versuchstage wurde gewöhnliche Kost genommen, die von der bei der vorangegangenen Versuchsreihe nicht wesentlich abweicht.

Versuch 1.

Die am 9. Juli in 3 Portionen aufgenommene Nahrung sowie die Fettausscheidung im Harne am betreffenden Tage und in der darauffolgenden Nachperiode findet sich in den Tabellen X und XI verzeichnet. (Harn wurde von 8 Uhr morgens bis 8 Uhr am nächsten Morgen gesammelt.)

Tabelle X.

Art und Menge der aufgenommenen Nahrung.

	Menge g	Eiweiß g	Kohlenhydrat g	Fett g	Calorien
Rindfleisch	105	20,01	—	3,47	114,3
Reis	100	6,47	77,20	0,85	351,0
Rindstalg[1]) . . .	250	—	—	249,85	2323,6
Zwiebel	102	1,02	5,13	0,05	27,7
Soja	100	4,94	10,40	0,00	99,8
Summe		32,4	102,2	254,2	2916,0

Tabelle XI.

Fettausscheidung am Versuchstag und in der Nachperiode.

Datum 1911	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 100 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g
9.—10. XII.	570	1,033	a) 0,0053 b) 0,0055 Mittel 0,0054	0,0308
10.—11.	460	1,034	a) 0,0037 b) 0,0039 Mittel 0,0038	0,0175
11.—12.	510	1,033	a) 0,0020 b) 0,0021 Mittel $0,0020_5$	0,0105
12.—13.	650	1,031	a) 0,0023 b) 0,0021 Mittel 0,0022	0,0143

[1]) Rindstalg enthielt 99,94 % Fett.

Versuch 2.

Dieser Versuch wurde ebenso wie in der vorhergehenden Versuchsreihe angestellt. Die einzelnen Daten finden sich in den Tabellen XII und XIII.

Tabelle XII.

Am Versuchstage aufgenommene Nahrung.

	Menge g	Eiweiß g	Kohlenhydrat g	Fett g	Calorien
Reis	250	16,17	193,00	2,13	877,4
Rindfleisch[1]) . . .	143	31,30	—	2,25	149,2
Butter[2])	41	—	—	31,03	288,6
Schweineschmalz[3])	188	—	—	187,83	1746,8
Zwiebel	110	1,10	6,07	0,06	30,0
Soja	70	3,46	13,58	0,00	69,9
Summe		52,0	212,7	223,3	3162,0

Tabelle XIII.

Fettausscheidung am Versuchstag und in der Nachperiode.

Datum 1911	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 200 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g
23.—24. VII.	830	1,024	a) 0,0088 b) 0,0092 Mittel 0,0090	0,0374
24.—25.	710	1,027	a) 0,0046 b) 0,0047 Mittel 0,00465	0,0165
25.—26.	715	1,028	a) 0,0046 b) 0,0045 Mittel 0,00455	0,0163
26.—27.	610	1,031	a) 0,0051 b) 0,0054 Mittel 0,00525	0,0160

[1]) Rindfleisch enthielt nach meiner Analyse 21,89% Eiweiß und 1,57% Fett.

[2]) Butter enthielt 75,69% Fett.

[3]) Schweineschmalz enthielt 99,91% Fett.

Tabelle XIV.

Übersichtstabelle über den Einfluß des Nahrungsfettes auf den Fettgehalt des Harnes.

Versuchs-Nr.	Am Versuchstage aufgenommene Fettmenge g	Fettgehalt des Harnes am			
		1. Versuchstage	2. Versuchstage	3. Versuchstage	4. Versuchstage
1	254	0,0308	0,0175	0,0105	0,0145
2	223	0,0374	0,0165	0,0163	0,0160

Mittel 0,0341 g.

Hiernach fand bei möglichst großer Fettaufnahme (223 bis 254 g pro Tag) eine maximale Ausscheidung von 0,034 g Fett in meinem 24-Stunden-Harn statt. Obwohl der Fettgehalt meines Harnes auch bei ganz freiwilliger Ernährung selten 0,017 g in 24 Stunden erreichte, so kann die Tatsache nicht in Abrede gestellt werden, daß die Fettausscheidung infolge reichlicher Fettaufnahme am betreffenden Tage deutlich vermehrt wird. Ihre Menge ist allerdings nicht groß, und schon am zweiten Tage nähert sich die Fettausscheidung dem normalen Werte.

Um zu sehen, wann sich die Fettausscheidung nach der reichlichen Fettaufnahme zu vermehren beginnt und ihren Höhepunkt erreicht, habe ich folgende Versuche angestellt.

Um 8 Uhr morgens am 16. Juli habe ich beim Frühstück möglichst viel Fett aufgenommen, danach den Harn in allen vier Stunden gesammelt und seinen Fettgehalt bestimmt. Wegen des Appetitverlustes konnte am Mittag nichts aufgenommen werden. Die Menge der Nahrung und der Verlauf der Fettausscheidung im Harne bei diesem Versuche finden sich in Tabelle XV und XVI verzeichnet.

Tabelle XV.

Art und Menge der aufgenommenen Nahrung.

	Schweineschmalz g	Mageres Rindfleisch g	Reis g	Zwiebel und Soja g
Frühstück . . .	129	94	—	gering
Abendessen . .	—	86	216	gering

Tabelle XVI.

Fettgehalt des Harnes in allen 4 Stunden.

Jede Portion bezieht sich auf 4 Stunden	Harnmenge in 4 resp. 8 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (15°)	Fettgehalt g
1	110	1,030	0,0050
2	120	1,032	0,0069
3	112	1,034	0,0025
4 + 5	135	1,033	0,0036
6	86	1,034	0,0023
Summe	563		0,0203

Wie aus der Tabelle ersichtlich, beginnt die Fettausscheidung schon im Verlaufe der ersten 4 Stunden zuzunehmen und erreicht im nächsten Zeitabschnitt ihren Höhepunkt, um darauf wieder zur normalen Grenze zu sinken. Dieser Versuch ist leider nicht ganz einwandfrei, insofern als am nächsten Tage diarrhöische Stuhlentleerung folgte, was auf gestörte Resorption des Fettes hinweist.

Über den Fettgehalt des pathologischen Harnes.

Nachdem ich die Fettausscheidung im Harn unter verschiedenen physiologischen Verhältnissen untersucht hatte, ging ich zur Untersuchung einiger pathologischen Harne über.

Nephritis.

Richter[1]) hat im Jahre 1849 zuerst auf das Auftreten von Fett im Harne bei Albuminurie aufmerksam gemacht. Ph. Knoll[2]) hat dann im Harne einer an subchronischer Nephritis und Urämie leidenden Patientin reichliches Auftreten von Fett mikroskopisch nachgewiesen, das nach ihm von fettig degenerierten Epithelien entstammen soll. C. Chablie[3]) fand ferner bei einem Nephritiker 0,18 g Fett und 2,4 g Eiweiß pro Liter Harn. Lehmann[4]) vermißte dagegen bei Albuminurie Fettgehalt im Harne.

H. Winternitz[5]) hat Gesunden und Nierenleidenden innerlich Jodipin verabreicht. Bei letzteren wurde in der Mehrzahl der Fälle Jodfett im Harne wiedergefunden, während bei ersteren keine Spur Jodfett im Harne nachweisbar war. Daraus schließt Winternitz, daß das bei akuten und chronischen Nierenentzündungen im Harne auftretende

[1]) Richter, Lehre vom Harn (Salkowski und Leube), S. 508.
[2]) Ph. Knoll, Malys Jahresber. f. Tierchem. 12, 225.
[3]) C. Chablie, 28, 552.
[4]) Lehmann, Lehrb. d. physiol. Chem. S. 261.
[5]) H. Winternitz, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1904, 465.

Fett nur zum Teil von den degenerierten Nierenepithelien, zum anderen Teil aber vom Blute bzw. vom Nahrungsfett stammt. Denkt man daran, daß bei Nierenentzündungen Epithelzellen zum Teil fettig degeneriert werden und gleichzeitig ihre Permeabilität beeinträchtigt wird, so ist es wohl möglich, daß im nephritischen Harne mehr Fett ausgeschieden wird, als normal. Ob indessen die vermehrte Fettausscheidung im Harne bei Nierenleidenden eine konstante Erscheinung ist und, falls das zutrifft, in welchem Grade dieselbe zutage tritt, darüber stehen meines Erachtens noch exakte Untersuchungen aus. Deshalb habe ich mittels Kakiuchis neuer Methode einige nephritische Harne auf ihren Fettgehalt untersucht. Während dieser Untersuchung wurde von seiten der Kranken eine Aufnahme besonders fettreicher Nahrung möglichst vermieden.

Untersuchung 1.

Eine Frau K. M. (27 Jahre).

Nephritis parenchymatosa chronica.

Harn war stark getrübt, von bräunlichgelber Farbe und saurer Reaktion. Beim Zentrifugieren bildet sich reichlicher Bodensatz. Derselbe besteht aus reichlichen Leukocyten und zahlreichen hyalinen und

Tabelle XVII.

Fett- und Eiweißgehalt des Harnes.

Datum 1911	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 100 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g	Eiweiß %
16.—17. XII.	540	1,025	a) 0,0031 b) 0,0035 Mittel 0,0033	0,0178	2,00
17.—18.	570	1,023	a) 0,0006 b) 0,0008 Mittel 0,0007	0,0040	1,81
18.—19.	610	1,024	a) 0,0005 b) 0,0005 Mittel 0,0005	0,0031	1,94
19.—20.	650	1,023	a) 0,0055 b) 0,0055 Mittel 0,0055	0,0358	2,01
20.—21.	770	1,020	a) 0,0020 b) verloren Mittel 0,0020	0,0154	1,92
21.—22.	670	1,023	a) 0,0016 b) 0,0014 Mittel 0,0015	0,0101	1,67
22.—23.	590	1,024	a) 0,0004 b) 0,0006 Mittel 0,0005	0,0030	1,83

granulierten Zylindern, die zum Teil mit vereinzelten Leukocyten oder Epithelien besetzt sind. Der Bodensatz enthielt ferner zum Teil verfettete Nierenepithelien, aber keine roten Blutkörperchen. Der Harn war frei von Zucker. Der Eiweißgehalt des abfiltrierten Harnes wurde aus dem nach Kjeldahl bestimmten Stickstoffgehalt des gefällten Eiweißes berechnet. Wegen der Einzelheiten verweise ich auf die Tabelle XVII.

Der Fettgehalt des Harnes war nur am 4. Untersuchungstage deutlich vermehrt (0,0358 g). In den übrigen Tagen konnte keine vermehrte Fettausscheidung im Harne festgestellt werden. Worauf die starke Schwankung des Fettgehaltes im Harne trotz gleichmäßiger Ernährung bei dieser Kranken zurückzuführen ist, läßt sich zurzeit nicht erklären.

Untersuchung 2.

Ein Mann A. O. (46 Jahre).

Nephritis parenchymatosa chronica.

Harn war leicht getrübt, von bräunlichgelber Farbe und von saurer Reaktion. Bodensatz nicht so reichlich wie beim vorigen Falle. Derselbe besteht aus reichlichen hyalinen und granulierten Zylindern, Leukocyten und ganz spärlichen verfetteten Nierenepithelien.

Der Harn war zuckerfrei. Zur Zeit der Untersuchung bestand die Nahrung in Reisbrei, Fisch und Milch. In den ersten 2 Tagen wurden täglich 200 ccm und in den letzten 2 Tagen 400 ccm Milch aufgenommen. Das Nähere über die Fettausscheidung im Harne bei diesem Kranken findet sich in der Tabelle XVIII verzeichnet.

Tabelle XVIII.

Fett- und Eiweißgehalt des Harnes.

Datum 1912	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 100 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g	Eiweiß %
16.—17. I.	720	1,022	a) 0,0071 b) 0,0069 Mittel 0,0070	0,0504	1,58
17.—18.	850	1,020	a) 0,0068 b) 0,0071 Mittel 0,0069$_5$	0,0591	1,45
18.—19.	840	1,020	a) 0,0101 b) 0,0107 Mittel 0,0104	0,0874	1,59
19.—20.	740	1,024	a) 0,0132 b) 0,0135 Mittel 0,0133$_5$	0,0988	1,35

In diesem Falle war der Fettgehalt des Harnes deutlich vermehrt. Auffällig war dabei der Befund, daß in den letzten 2 Tagen ausgesprochen mehr Fett im Harne ausgeschieden wurde, als in den ersten beiden. Das mag wohl auf Mehrgenuß von Milch bezogen werden.

Untersuchung 3.

Eine Frau T. J. (32 Jahre).

Nephritis parenchymatosa chronica.

Harn war ganz leicht getrübt, von bräunlichgelber Farbe und saurer Reaktion. Im Bodensatze sind hyaline und granulierte Zylinder sowie Leukocyten nachweisbar, aber nicht reichlich. Ebenfalls zuckerfrei. Der Gang der Fettausscheidung findet sich in der Tabelle XIX verzeichnet.

Tabelle XIX.

Fett- und Eiweißgehalt des Harnes.

Datum 1912	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 200 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g	Eiweiß %
24.—25. III.	1900	1,015	a) 0,0002 b) 0,0003 Mittel 0,00025	0,0024	0,38
25.—26.	1740	1,018	a) 0,0004 b) 0,0003 Mittel 0,00035	0,0030	0,37
26.—27.	1810	1,012	a) 0,0006 b) 0,0004 Mittel 0,0005	0,0045	0,28
27.—28.	1650	1,013	a) 0,0006 b) 0,0006 Mittel 0,0006	0,0050	0,52

In diesem Falle war die Fettausscheidung nicht nur nicht vermehrt, sondern eher etwas vermindert.

Tabelle XX.

Übersichtstabelle über den Fettgehalt der Harne bei nierenleidenden Kranken.

Nummer der untersuchten Kranken	Anzahl der untersuchten Tage	Fettgehalt im 24-Std.-Harne		
		Maximum g	Minimum g	Mittel g
1	7	0,0358	0,0030	0,0127
2	4	0,0988	0,0504	0,0739
3	4	0,0050	0,0024	0,0037

Nach diesen Untersuchungen scheint die Fettausscheidung im Harne bei Nierenkranken je nach den Fällen sehr verschieden zu sein. In einem Falle war sie dauernd ganz ausgesprochen vermehrt, in dem zweiten Falle vorübergehend nur

an einem Tage deutlich vermehrt und in einem dritten Falle dagegen überhaupt gar nicht vermehrt, ja sogar eher etwas vermindert.

Früher glaubte man, daß alles Fett im Harne der Nephritiker von den fettig degenerierten Epithelzellen stammt, bis H. Winternitz nachgewiesen hat, daß ein Teil des Harnfettes bei diesem Leiden auch vom Blute bzw. vom Nahrungsfette herrührt.

Um zu entscheiden, wovon das vermehrte Harnfett in unserem Falle mit deutlich vermehrter Ausscheidung stammt, habe ich die Tagesmenge Harn mittels einer großen Zentrifuge gut zentrifugiert und Bodensatz und obenstehende klare Flüssigkeit getrennt auf den Fettgehalt untersucht. Die Resultate sind in der folgenden Tabelle verzeichnet.

Tabelle XXI.

Datum 1912	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Eiweiß %	Gesamtfettmenge g	Fettmenge im Bodensatz absolut g	Fettmenge im Bodensatz zur Gesamtmenge %	Fettmenge im geklärten Harn absolut g	Fettmenge im geklärten Harn zur Gesamtmenge %
19.—20. III.	1230	1,019	1,29	0,0295	0,0061	20,7	0,0234	79,3
20.—21.	1290	1,019	1,17	0,0278	0,0020	7,2	0,0258	92,8

Wie die Tabelle zeigt, betrug die Menge des im Bodensatz eingeschlossenen Fettes in unserem Falle nur 7,2 bis 20,7 % der Gesamtfettmenge. Die übrigen Prozente sind dem geklärten Harne angehörig.

Man könnte aber hiergegen den Einwand erheben, daß beim Zentrifugieren des Harnes ein Teil der fettig degenerierten Zellen zum Zerfall gebracht werden und das hierbei frei gewordene Fett einfach in die Harnflüssigkeit übergeht, wodurch die Fettmenge der letzteren scheinbar größer wird. Hiergegen ist zu erwidern, daß die verfetteten Epithelzellen auch nach dem mikroskopischen Befunde überhaupt ganz spärlich waren, und die von ihnen frei gewordene Fettmenge bei weitem nicht ausreicht, größeren Fettgehalt der Harnflüssigkeit zu erklären. Ich bin daher zu der Ansicht geneigt, daß das vermehrte Fett im Harne der Nierenkranken hauptsächlich vom Blute resp. von der Nahrung stammt, wahrscheinlich durch die vermehrte Permeabilität der Wand der Harnkanälchen bedingt.

Zum Schluß habe ich noch einen Fall von Schrumpfniere untersucht.

Untersuchung 4.

Ein Mann T. F. (65 Jahre).

Die Resultate sind tabellarisch zusammengestellt.

Tabelle XXII.

Harnfett bei Schrumpfniere.

Datum 1912	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 200 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g	Eiweiß %
6.—7. II.	1390	1,012	a) 0,0007 b) 0,0006 Mittel 0,00065	0,0040	0,050
7.—8.	1850	1,010	a) 0,0001 b) 0,0001 Mittel 0,0001	0,0009	0,049
8.—9.	1630	1,009	a) 0,0008 b) 0,0008 Mittel 0,0008	0,0065	0,051
9.—10.	1810	1,011	a) 0,0006 b) 0,0007 Mittel 0,00065	0,0059	0,087

In diesem Falle zeigte der Harn keinen vermehrten Fettgehalt.

Fettgehalt des Harnes bei Diabetes mellitus.

Kobert[1]) sprach die Ansicht aus, daß zwischen Fett- und Zuckergehalt des Harnes bei Diabetikern ein Zusammenhang besteht. Derselbe berichtet über einen Alkoholiker, dessen Harn periodisch sowohl Fett als Zucker enthielt. Beide Symptome sollen bei spärlicher Kost verschwunden und mit der Rückkehr zur reichlichen Kost und zum Alkoholgenuß wieder aufgetreten sein. Er berichtet ferner über einen Diabetiker, der bei fettreicher, aber amylum- resp. zuckerfreier Kost fast keinen Zucker, wohl aber sehr reichliche Fettkügelchen im Harne ausschied. Ich habe im folgenden 4 Fälle von Diabetes mellitus auf den Fettgehalt des Harnes untersucht.

Fall 1.

Ein Mann T. K. (42 Jahre).

Seit einer Woche wurde diätetische Kur begonnen. Vor dieser Behandlung enthielt der Harn etwa 9% Zucker. Nach der Verabreichung von eiweiß- und fettreicher Nahrung hat der Fettgehalt des Harnes rasch abgenommen. Eiweißreaktion fiel negativ aus. Der Fett- und Zuckergehalt des Harnes ist in der Tabelle XXIII verzeichnet.

[1]) Kobert, Med. Jahrb. 189, 6.

Tabelle XXIII.

Datum 1912	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 200 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g	Zucker %
23.—24. I.	1410	1,024	a) 0,0004 b) 0,0004 Mittel 0,0004	0,0028	0,67
24.—25.	1280	1,027	a) 0,0007 b) verloren Mittel 0,0007	0,0045	0,39
25.—26.	1330	1,024	a) 0,0003 b) 0,0003 Mittel 0,0003	0,0020	0,39
26.—27.	1330	1,023	a) 0,0008 b) 0,0012 Mittel 0,0010	0,0067	0,24

Fall 2.

N. S. (ein Mann von 48 Jahren).

In den ersten 3 Tagen wurde gewöhnliche Kost verabreicht und seit dem 4. Tage diätetische Kur eingeführt. Im Harne war Spur Eiweiß nachweisbar. Fett- und Zuckergehalt des Harnes ist in der Tabelle XXIV angegeben.

Tabelle XXIV.

Datum 1912	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 200 ccm Harn g	Fettmenge in 24-Std.-Harne g	Zucker %
18.—19. II.	2540	1,041	a) 0,0002 b) 0,0002 Mittel 0,0002	0,0025	7,88
19.—20.	2350	1,040	a) 0,0004 b) 0,0007 Mittel 0,00055	0,0065	7,42
20.—21.	2850	1,040	a) 0,0003 b) 0.0003 Mittel 0,0003	0,0043	7,56
21.—22.	1160	1,040	a) 0,0006 b) 0,0006 Mittel 0,0006	0,0035	9,00
22.—23.	1460	1,036	a) 0,0005 b) 0,0009 Mittel 0,0007	0,0051	4,00
23.—24.	1490	1,028	a) 0,0010 b) 0,0012 Mittel 0,0011	0,0082	2,11

Fall 3.

K. K., ein Mann von 25 Jahren.

Seit längerer Zeit wurde relativ eiweiß- und fettreiche Nahrung aufgenommen. Harn ist eiweißfrei. Fett- und Zuckergehalt des Harnes ist in der Tabelle XXV angegeben.

Tabelle XXV.

Datum 1912	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 200 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g	Zucker %
25.—26. II.	1350	1,038	a) 0,0017 b) 0,0015 Mittel 0,0016	0,0108	2,11
26.—27.	1570	1,038	a) 0,0015 b) 0,0017 Mittel 0,0016	0,0126	1,82
27.—28.	1900	1,030	a) 0,0019 b) 0,0018 Mittel 0,00185	0,0176	1,46

Fall 4.

N. S., eine Frau von 57 Jahren.

Gewöhnliche Kost genommen.

Harn ist eiweißfrei. Fett- und Zuckergehalt des Harnes ist in der Tabelle XXVI angegeben.

Tabelle XXVI.

Datum 1912	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 200 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g	Zucker %
6.—7. III.	1940	1,045	a) 0,0005 b) 0,0009 Mittel 0,0007	0,0068	7,52
7.—8.	2590	1,030	a) 0,0004 b) 0,0005 Mittel 0,00045	0,0058	4,37
8.—9.	2910	1,029	a) 0,0008 b) 0,0007 Mittel 0,00075	0,0060	4,48
9.—10.	3020	1,025	a) 0,0007 b) 0,0004 Mittel 0,00055	0,0083	2,89

Tabelle XXVII.

Übersichtstabelle über den Fettgehalt des Harnes bei Diabetes mellitus.

Nummer der untersuchten Kranken	Anzahl der untersuchten Tage	Fettmenge im 24-Std.-Harne		
		Maximum g	Minimum g	Mittel g
1	4	0,0067	0,0020	0,0040
2	6	0,0082	0,0025	0,0050
3	3	0,0176	0,0108	0,0136
4	4	0,0083	0,0058	0,0067

Aus diesen Resultaten kann ich wohl mit Recht den Schluß ziehen, daß die vermehrte Fettausscheidung im Harne bei Diabetikern überhaupt selten ist. Wenn bei dieser Krankheit wirklich viel Fett im Harne erscheint, so ist dessen Ursache wohl der lang fortgesetzten fettreichen Nahrung zuzuschreiben, die mit der Krankheit selber keinen besonderen Zusammenhang hat.

Fettausscheidung im Harne bei Phthisis pulmonum.

Heinrich[1]) hat das Vorkommen von Fett im phthisischen Harne nachgewiesen. Auch haben Reale, Giuranno und Lucibelli[2]) einen vermehrten Fettgehalt des Harnes bei Tuberkulose gefunden. Um diese Angabe auf ihre Richtigkeit zu prüfen, habe ich den Fettgehalt des Harnes bei vier Phthisikern untersucht. Während der Untersuchung nahmen die Kranken gewöhnliche Krankenkost auf.

Fall 1.

K. T., ein Mann von 22 Jahren.

Phthisis pulmonum.

Im Harne waren Eiweiß und Zucker nicht nachweisbar. Über die Resultate siehe die Tabelle XXVIII.

---

[1]) Heinrich, Lehre vom Harn (Salkowski und Leube), S. 40.

[2]) Reale, Giuranno und Lucibelli, Malys Jahresber. f. Tierchem. 27, 43.

Tabelle XXVIII.

Fettgehalt des Harnes bei Phthisis pulmonum.

Datum 1912	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 200 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g
30.—31. I.	940	1,016	a) 0,0028 b) 0,0025 Mittel 0,00265	0,0125
31. I.—1. II.	1190	1,016	a) 0,0022 b) 0,0023 Mittel 0,00225	0,0134
1.—2. II.	950	1,015	a) 0,0082 b) 0,0036 Mittel 0,0034	0,0162
2.—3. II.	1200	1,014	a) 0,0026 b) 0,0024 Mittel 0,0025	0,0150

Fall 2.

S. S., ein Mann von 20 Jahren.

Lungentuberkulose.

Eiweiß- und Zuckerprobe fiel negativ aus. Wegen der Resultate sei auf die Tabelle XXIX verwiesen.

Tabelle XXIX.

Fettgehalt des Harnes bei Phthisis pulmonum.

Datum 1912	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 200 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g
23.—24. I.	790	1,016	a) 0,0019 b) 0,0019 Mittel 0,0019	0,0075
24.—25.	520	1,023	a) 0,0004 b) 0,0003 Mittel 0,00035	0,0009
25.—26.	530	1,017	a) 0,0006 b) 0,0006 Mittel 0,0006	0,0016
26.—27.	660	1,016	a) 0,0003 b) 0,0004 Mittel 0,00035	0,0011

Fall 3.

N. J., eine Frau von 59 Jahren. — Lungentuberkulose.

Harn war frei von Eiweiß und Zucker. Wegen der Resultate sei auf die Tabelle XXX verwiesen.

Tabelle XXX.

Fettgehalt des Harnes bei Phthisis pulmonum.

Datum 1912	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 200 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g
19.—20. III.	950	1,016	a) 0,0009 b) 0,0006 Mittel 0,00075	0,0036
20.—21.	430	1,023	a) 0,0010 b) 0,0012 Mittel 0,0011	0,0024
21.—22.	1120	1,016	a) 0,0006 b) 0,0006 Mittel 0,0006	0,0034
22.—23.	880	1,015	a) 0,0007 b) 0,0009 Mittel 0,0008	0,0035

Fall 4.

F. J., eine Frau von 28 Jahren. — Lungentuberkulose.

Im Harne war kein Eiweiß und kein Zucker vorhanden. Wegen der Resultate sei auf die Tabelle XXXI verwiesen.

Tabelle XXXI.

Fettgehalt des Harnes bei Phthisis pulmonum.

Datum 1912	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 200 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g
19.—20. III.	800	1,018	a) 0,0024 b) 0,0025 Mittel 0,00245	0,0098
20.—21.	1110	1,016	a) 0,0032 b) 0,0028 Mittel 0,0030	0,0167
21.—22.	750	1,018	a) 0,0033 b) 0,0037 Mittel 0,0035	0,0131
22.—23.	460	1,021	a) 0,0024 b) 0,0026 Mittel 0,0025	0,0058

Tabelle XXXII.
Übersichtstabelle über den Fettgehalt des Harnes bei Lungentuberkulose.

Nummer der untersuchten Kranken	Anzahl der untersuchten Tage	Fettmenge im 24-Std.-Harne Maximum g	Minimum g	Mittel g
1	4	0,0162	0,0125	0,0142
2	4	0,0075	0,0009	0,0025
3	4	0,0036	0,0024	0,0033
4	4	0,0167	0,0058	0,0114

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, fand sich die Fettausscheidung im Harne bei Lungentuberkulose ebenfalls nicht besonders vermehrt.

Harnfett bei Ikterus.

Schon lange ist die Angabe[1]) bekannt, daß bei der Gallensteinkolik Fettharn auftritt. Um zu sehen, ob zwischen Ikterus und Fettharn eine gewisse Beziehung besteht, habe ich folgende Untersuchung gemacht.

Fall 1.

J. M., ein Mann von 44 Jahren. — Gallensteinkrankheit.

Vor einer Woche litt der Patient an Kolikanfall. Harn ist ikterisch gefärbt und enthält eine Spur Eiweiß, aber zuckerfrei. Wegen der Fettmenge im Harne sei auf die Tabelle XXXIII verwiesen.

Tabelle XXXIII.
Ikterus 1.

Datum 1912	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 200 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g
6.—7. II.	1850	1,016	a) 0,0007 b) 0,0010 Mittel 0,00085	0,0079
7.—8.	1960	1,016	a) 0,0020 b) 0,0023 Mittel 0,00215	0,0211
8.—9.	1640	1,017	a) 0,0012 b) verloren Mittel 0,0012	0,0098
9.—10.	1810	1,018	a) 0,0015 b) 0,0015 Mittel 0,0015	0,0136

[1]) Loebisch, Harnanalyse. 3. Aufl. S. 258.

Fall 2.

J. J., ein Mann von 73 Jahren. — Gallensteinkrankheit.

Der letzte Kolikanfall ist vor ein paar Tagen aufgetreten.

Im Harne ist außer Gallenfarbstoff eine Spur Eiweiß enthalten, aber zuckerfrei. Über die Fettmenge im Harne siehe die Tabelle XXXIV.

Tabelle XXXIV.

Ikterus 2.

Datum 1912	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 200 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g
25.—26. II.	1420	1,012	a) 0,0019 b) 0,0017 Mittel 0,0018	0,0128
26.—27.	850	1,012	a) 0,0010 b) 0,0007 Mittel 0,0008$_5$	0,0036
27.—28.	2060	1,006	a) 0,0005 b) 0,0006 Mittel 0,0005$_5$	0,0057
28.—29.	2070	1,005	a) 0,0013 b) 0,0017 Mittel 0,0015	0,0155

Fall 3.

K. N., ein Mann von 32 Jahren. — Icterus catarrhalis.

Harn stark ikterisch, aber eiweiß- und zuckerfrei.

Tabelle XXXV.

Ikterus 3.

Datum 1912	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 200 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g
26.—27. II.	1080	1,027	a) 0,0001 b) 0,0003 Mittel 0,0002	0,0011
27.—28.	1020	1,026	a) 0,0007 b) 0,0009 Mittel 0,0008	0,0041
28.—29.	980	1,021	a) 0,0003 b) 0,0006 Mittel 0,0004$_5$	0,0022
29. II.—1. III.	1250	1,026	a) 0,0005 b) 0,0008 Mittel 0,0006$_5$	0,0041

Tabelle XXXVI.

Übersichtstabelle über den Fettgehalt des ikterischen Harnes.

Nummer der untersuchten Kranken	Anzahl der untersuchten Tage	Fettmenge im 24-Std.-Harne		
		Maximum g	Minimum g	Mittel g
1	4	0,0211	0,0079	0,0131
2	4	0,0155	0,0036	0,0094
3	4	0,0041	0,0011	0,0029

Die Fettausscheidung im Harne bei ikterischen Kranken ist hiernach nur am 2. Untersuchungstage des 1. Falles etwas vermehrt (0,021 g pro Tag). Sonst ist keine vermehrte Fettausscheidung im Harne beobachtet worden.

Fettgehalt des Harnes bei Lebercirrhose.

Über den Fettgehalt des Harnes bei Lebercirrhose sind die Angaben sehr verschieden. Über die vermehrte Fettausscheidung im Harne bei dieser Krankheit ist auch eine Angabe[1]) bekannt. Aber Reale, Giuranno und Lucibelli[2]) konnten bei Lebercirrhose nur kleinsten Fettgehalt im Harne nachweisen.

Ich habe auch zwei Fälle von Lebercirrhose untersucht.

Fall 1.

T. W., ein Mann von 56 Jahren.

Harn war frei von Eiweiß, Zucker und Gallenfarbstoff. Siehe die Tabelle XXXVII.

Tabelle XXXVII.

Lebercirrhose 1.

Datum 1912	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 200 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g
22.—23. I.	990	1,024	a) 0,0004 b) 0,0005 Mittel 0,00045	0,0022
23.—24.	1110	1,024	a) 0,0001 b) 0,0000 Mittel 0,00005	0,0003
24.—25.	2520	1,011	a) 0,0002 b) 0,0001 Mittel 0,00015	0,0019
25.—26.	1550	1,018	a) 0,0005 b) 0,0003 Mittel 0,0004	0,0031

1) Loebisch, Harnanalyse. 3. Aufl. S. 258.

2) a. a. O.

Fall 2.

T. K., ein Mann von 51 Jahren.

Eiweiß, Zucker und Gallenfarbstoff sind im Harne nicht vorhanden. Siehe die Tabelle XXXVIII.

Tabelle XXXVIII.

Lebercirrhose 2.

Datum 1912	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 200 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g
5.—6. III.	450	1,027	a) 0,0008 b) 0,0008 Mittel 0,0008	0,0036
6.—7.	480	1,025	a) 0,0009 b) 0,0006 Mittel 0,00075	0,0036
7.—8.	470	1,028	a) 0,0008 b) 0,0007 Mittel 0,00075	0,0035
8.—9.	450	1,029	a) 0,0008 b) 0,0010 Mittel 0,0009	0,0041

Tabelle XXXIX.

Übersichtstabelle über den Fettgehalt des Harnes bei Lebercirrhose.

Nummer der untersuchten Kranken	Anzahl der untersuchten Tage	Fettmenge im 24-Std.-Harne		
		Maximum g	Minimum g	Mittel g
1	4	0,0031	0,0003	0,0019
2	4	0,0041	0,0035	0,0037

Wie die Tabelle zeigt, ist der Fettgehalt des Harnes bei Lebercirrhose ebenfalls nicht vermehrt.

Fettgehalt des Harnes bei Knochenbrüchen.

Halm[1]) beobachtete bei 219 Patienten, die an hochgradigen Fettembolien litten und zum Teil auch daran starben, nur 6 mal Fetttropfen im Harne. Riedel[2]) hat die Harne von 19 Frakturkranken auf ihren

[1]) Halm, Beiträge zur Lehre von der Fettembolie. München.

[2]) Riedel, Deutsche Zeitschr. f. Chir. **10**, 539.

Fettgehalt untersucht und in 8 Fällen Fett im Harne nachgewiesen. Doch war die Menge sehr gering und meist in Spuren vorhanden. Dagegen fand Scriba[1]) fast in jedem Falle von Knochenbruch und Knochenresektion die Fettausscheidung konstant im Harne, und erklärt daher den Fettharn als wichtiges klinisches Symptom der Fettembolie. Diese Fettausscheidung soll nach Scriba periodisch in bestimmten Zeitintervallen erfolgen. Die erste Fettausscheidung soll 2 bis 4 Tage nach der Verletzung beginnen und mehrere Tage lang dauern. Dann soll regelmäßig eine zweite, seltener eine dritte Periode der Fettausscheidung mit jedesmaliger Zwischenpause von 6 bis 10 Tagen folgen. Außerdem soll das Fett in der Regel in Form von Emulsion und selbst bei hochgradiger Fettembolie äußerst selten in flüssiger Form im Harne zur Ausscheidung kommen. Die früheren Angaben über das seltene Auftreten des Fettes im Harne bei Knochenbruch führt Scriba darauf zurück, daß die Autoren einfach das emulgierte Fett im Harne ganz übersahen. Riedel[2]) fand bei Kaninchen nach intravenöser Ölinjektion zahlreiche Fettkügelchen im Harne. Scriba[3]) hat diese Versuche an Fröschen und Hunden wiederholt und konnte die Angaben von Riedel bestätigen. Wiener[4]) hat dann bei Fröschen, Kaninchen und Hunden Öl entweder direkt in Blutgefäße oder in die seröse Höhle oder subcutan injiziert. Dabei hat Wiener etwa in der Hälfte der Experimente das Auftreten von Fett im Harne beobachtet. Es soll bei den genannten Ölinjektionen eine so reichliche Fettembolie in Lungen, Nieren und Gehirn auftreten, daß die Tiere daran zugrunde gehen. Im Falle so reichlicher Fettembolie der Nieren erscheint uns das Auftreten von Fett im Harne nicht unwahrscheinlich. Aber daß das Fett bei jedem Knochenbruch konstant und abnormerweise im Harn auftritt, wie es Scriba angibt und in den Lehrbüchern der Chirurgie jetzt ganz allgemein zitiert ist, erscheint uns sehr fraglich. Denn die Spuren von Fett, wie es Riedel bei Knochenbruch beobachtet hat, kommen auch in jedem normalen Harne vor.

Es interessierte mich daher ganz besonders, bei Knochenaffektion den Fettbefund im Harne zu untersuchen. Die Resultate meiner Untersuchungen sind in folgenden Tabellen verzeichnet.

Fall 1.

Fraktur des rechten Oberschenkels.

S. N., ein Knabe von 15 Jahren mit 34 kg Körpergewicht.

Am Abend des 7. März hat er eine Fraktur bekommen. Der Fettgehalt des Harnes ist in der Tabelle XL verzeichnet.

---

[1]) Scriba, ebenda 12, 118.

[2]) Riedel, Zeitschr. f. Chir. 8, 589.

[3]) Scriba, a. a. O.

[4]) Wiener, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 11, 275.

Tabelle XL.
Fraktur des rechten Oberschenkels.

Datum 1912	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 200 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g
10.—11. III.	580	1,037	a) 0,0032 b) 0,0029 Mittel 0,0030$_5$	0,0088
11.—12.	820	1,033	a) 0,0009 b) 0,0007 Mittel 0,0008	0,0033
12.—13.	690	1,025	a) 0,0009 b) 0,0011 Mittel 0,0010	0,0035
13.—14.	810	1,025	a) 0,0009 b) 0,0010 Mittel 0,0009$_5$	0,0038

Tabelle XLI.
Fraktur des rechten Oberarmes.

Datum 1912	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 200 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g
16.—17. IV.	1110	1,018	a) 0,0011 b) 0,0013 Mittel 0,0012	0,0067
18.—19.	720	1,030	a) 0,0012 b) 0,0016 Mittel 0,0014	0,0050
19.—20.	1140	1,030	a) 0,0011 b) 0,0012 Mittel 0,0011$_5$	0,0067
20.—21.	980	1,027	a) 0,0006 b) 0,0006 Mittel 0,0006	0,0029
21.—22.	960	1,025	a) 0,0010 b) 0,0011 Mittel 0,0010$_5$	0,0050
22.—23.	960	1,024	a) 0,0016 b) 0,0014 Mittel 0,0015	0,0072
23.—24.	750	1,027	a) 0,0008 b) 0,0010 Mittel 0,0009	0,0034

Fall 2.

S. S., ein Mann von 20 Jahren.

Am 13. April Fraktur des rechten Oberarmes. Das Nähere findet sich in der nebenstehenden Tabelle XLI verzeichnet.

Fall 3.

Fraktur des rechten Oberschenkels.

J. F., ein Knabe von 12 Jahren mit 26,5 kg Körpergewicht.

Das Unglück ist am 12. April passiert. Siehe Tabelle XLII.

Tabelle XLII.

Fraktur des rechten Oberschenkels.

Datum 1912	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 100 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g
15.—16. IV.	550	1,036	a) 0,0012 b) 0,0007 Mittel 0,00095	0,0052
16.—17.	530	1,035	a) 0,0011 b) 0,0009 Mittel 0,0010	0,0053
17.—18.	370	1,035	a) 0,0021 b) 0,0023 Mittel 0,0022	0,0081
18.—19.	480	1,034	a) 0,0013 b) 0,0013 Mittel 0,0013	0,0062
19.—20.	410	1,032	a) 0,0016 b) 0,0019 Mittel 0,00175	0,0072
20.—21.	520	1,032	a) 0,0009 b) 0,0010 Mittel 0,00095	0,0049
21.—22.	490	1,031	a) 0,0006 b) 0,0008 Mittel 0,0007	0,0034

Fall 4.

Resektion des linken Humerusendes.

M. T., ein Mann von 26 Jahren.

Das infolge des chronischen Gelenkrheumatismus ankylosierte Ellbogengelenk wurde am 14. Februar unter allgemeiner Narkose operativ behandelt. Siehe Tabelle XLIII.

Tabelle XLIII.

Resektion des linken Humerusendes.

Datum 1912	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 100 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g
17.—18. II.	380	1,029	a) 0,0002 b) 0,0002 Mittel 0,0002	0,0008
18.—19.	550	1,029	a) 0,0008 b) 0,0006 Mittel 0,0007	0,0039
19.—20.	620	1,024	a) 0,0011 b) 0,0011 Mittel 0,0011	0,0068
20.—21.	460	1,026	a) 0,0008 b) 0,0007 Mittel 0,00075	0,0034

Fall 5.

Osteotomia subtrochanterica dextra.

Derselbe Patient.

Operation wurde am 25. März auch unter allgemeiner Narkose ausgeführt. Siehe Tabelle XLIV.

Tabelle XLIV.

Datum 1912	Harnmenge in 24 Std. ccm	Spezifisches Gewicht (bei 15°)	Fettmenge in 100 ccm Harn g	Fettmenge im 24-Std.-Harne g
26.—27. III.	490	1,029	a) 0,0012 b) 0,0012 Mittel 0,0012	0,0059
27.—28.	440	1,028	a) 0,0019 b) 0,0021 Mittel 0,0020	0,0088
28.—29.	750	1,022	a) 0,0009 b) 0,0007 Mittel 0,0008	0,0060
29.—30.	1210	1,017	a) 0,0007 b) 0,0007 Mittel 0,0007	0,0085

In allen obengenannten 5 Fällen waren die Harne frei von Eiweiß und Zucker.

Tabelle XLV.

Übersichtstabelle über den Fettgehalt des Harnes bei Knochenbruch und bei je einem Falle von Knochenresektion und Osteotomie.

Art der Knochenaffektion	Anzahl der untersuchten Tagesharne	Fettgehalt im 24-Stunden-Harne		
		Maximum g	Minimum g	Mittel g
Fractura femoris dextra	4	0,0088	0,0033	0,0049
do.	7	0,0081	0,0034	0,0058
Fractura humeri dextra	7	0,0072	0,0029	0,0053
Osteotomia subtrochanterica dextra	4	0,0088	0,0059	0,0073
Resectio cubiti sinistra	4	0,0068	0,0008	0,0037

Aus der Tabelle geht hervor, daß weder bei Knochenbruch noch bei Knochenresektion eine vermehrte Fettausscheidung stattfindet.

Zusammenfassende Tabelle

über den Fettgehalt normaler und pathologischer Harne.

Gesunde Personen bzw. Namen der Krankeiten	Harnmenge in 24 Std. (Mittel von mehreren Tagen) ccm	Gesamtmenge d. Fettes in 24 Std. (Mittel von mehreren Tagen) g
Mittel von 5 gesunden Personen	1146	0,0085
Maximale Fettaufnahme (Mittel von 2 Versuchen)	632	0,0341
Nephritis parenchymatosa chronica	629	0,0127
do.	788	0,0739
do.	1775	0,0037
Schrumpfniere	1670	0,0043
Diabetes mellitus	1438	0,0040
do.	1975	0,0050
do.	1607	0,0136
do.	2615	0,0067
Phthisis pulmonum	1070	0,0143
do.	625	0,0024
do.	845	0,0032
do.	780	0,0114
Ikterus (nach Gallensteinkolik)	1815	0,0131
do.	1600	0,0094
Icterus catarrhalis	1083	0,0029
Lebercirrhose	1543	0,0019
do.	463	0,0037
Fractura femoris dextra	725	0,0049
do.	479	0,0058
Fractura humeri dextra	946	0,0053
Osteotomia subtrochantorica dextra	720	0,0073
Resectio cubiti sinistra	503	0,0037

Im vorstehenden habe ich die Resultate aller meiner Untersuchungen in einer zusammenfassenden Tabelle vereinigt.

Kurze Zusammenfassung der Resultate.

1. Der Fettgehalt des 24-Stunden-Harnes betrug bei gesunden Erwachsenen im Mittel von 5 Fällen 0,0085 g.

2. In derselben Weise, wie es oft bei Tieren konstatiert worden ist, ist die Fettausscheidung auch bei Menschen nach reichlicher Fettaufnahme vermehrt. So schied Verfasser selbst nach maximaler Fettaufnahme pro Tag 0,0341 g Fett im Harne aus, also etwa viermal mehr als die normale Menge.

3. Bei Nephritikern scheint die Fettausscheidung im Harne je nach den Umständen sehr verschieden zu sein. In einem Falle war die Ausscheidung so groß, daß sie die der gesunden Person bei größter Fettzufuhr weit übertraf. In einem anderen Falle war die Fettausscheidung nur vorübergehend größer, während in einem dritten Falle überhaupt keine Zunahme zu konstatieren war.

4. Das vermehrte Fett im Harne der Nierenkranken stammt hauptsächlich vom Blute resp. von der Nahrung, wahrscheinlich durch die vermehrte Permeabilität der Wand der Harnkanälchen bedingt.

5. Bei Zuckerharn, Lungentuberkulose, Ikterus und Lebercirrhose konnte ich keine deutlich vermehrte Fettausscheidung im Harne nachweisen.

6. Die bekannte Angabe von Scriba, daß fast jeder Knochenbruch und jede Knochenresektion das Auftreten von Fett im Harne nach sich zieht, konnte ich nicht bestätigen. Die Anzahl meiner Untersuchungen hierüber ist allerdings etwas zu knapp, als daß ich über diese wichtige Frage ein abschließendes Urteil fällen könnte. Da ich aber in meinen 5 Fällen niemals eine vermehrte Fettausscheidung beobachtet habe, so läßt sich wohl soviel mit Sicherheit sagen, daß der Fettharn bei diesen Affektionen keine häufige Erscheinung ist. Weitere Untersuchungen hierüber auf breiterer Basis sind jedenfalls sehr erwünscht.

Beiträge zur Frage der Glykolyse. III.

Von

P. Rona und F. Arnheim.

(Aus dem biochemischen Laboratorium des städtischen Krankenhauses am Urban, Berlin.)

(Eingegangen am 22. November 1912.)

In einer früheren Mitteilung[1]) konnte auf die Rolle der Formelemente bei der Glykolyse hingewiesen werden, indem gezeigt wurde, daß in durch destilliertes Wasser lackfarben gemachtem Blut keine Glykolyse eintritt. Eine Wiederholung dieser Versuche konnte diese Beobachtung bestätigen (vgl. Versuch 1 bis 3). Was die Methodik der Versuche anlangt, sei erwähnt, daß alle Zuckerbestimmungen der vorliegenden Arbeit nach Enteiweißung des Blutes durch kolloidales Eisenhydroxyd nach Michaelis und Rona mittels der Bertrandschen Reduktionsmethode ausgeführt worden sind. Sämtliche Versuche sind unter sterilen Bedingungen angestellt.

Versuch 1.

Hund. 37°. Dauer $5\frac{1}{2}$ Stunden.

	Zuckermenge in g	
	sofort	nach $5\frac{1}{2}$ Std.
20 ccm Blut	0,0508	0,0380
20 „ „ + 180 ccm Wasser	0,0508	0,0500

Versuch 2.

Hund. 37°. Dauer 6 Stunden.

	Zuckermenge in g	
	sofort	nach 6 Std.
20 ccm Blut	0,0903	0,0750
20 „ „ + 180 ccm Wasser	0,0903	0,0907

[1]) P. Rona und A. Döblin, diese Zeitschr. **32**, 489, 1911.

Versuch 3.

Hund. 37°. Dauer 6 Stunden.

	Zuckermenge in g	
	sofort	nach 6 Std.
15 ccm Blut	0,038	0,014
15 " " + 80 ccm Wasser	0,038	0,038
15 " " + 150 " "	0,038	0,040
15 " " + 150 " "	0,038	0,039
15 " " + 150 " "	0,038	0,039

Die aus diesem Versuchsergebnis in der früheren Arbeit gezogene Schlußfolgerung, daß die Zerstörung der Formelemente für das Ausbleiben der Glykolyse verantwortlich zu machen ist und nur die intakten Blutkörperchen einer Glykolyse fähig wären, konnte nach den fortgesetzten Untersuchungen in dieser Richtung jedoch nicht mehr aufrechterhalten werden. Dies zeigen die folgenden Versuche, bei denen das hämolysierte Blut nicht wie im früheren Versuch in destilliertem Wasser, sondern in einer Lösung eines Gemisches von primärem und sekundärem Natriumphosphat von Blutalkalescenz, wie auch in einer Bicarbonatlösung (ebenfalls von Blutalkalescenz) aufgenommen wurde.

Im einzelnen verliefen die Versuche wie folgt.

Versuch 4.

200 ccm Hundeblut mit 2 ccm 1,0%iger Natriumoxalatlösung steril aufgefangen, wurden mit 3,5 ccm einer 10%igen Traubenzuckerlösung versetzt. Von diesem Gemisch wurden verarbeitet je 20 ccm a) sofort, b) nach 6stündigem Stehen im Brutschrank, c) und d) je in 150 ccm dest. Wasser hämolysiert und sofort 15 ccm $^{m}/_{3}$-Phosphatgemisch (1 Teil $^{m}/_{3}$-primäres Natriumphosphat + 9 Teile $^{m}/_{3}$-sekundäres Natriumphosphat) zugefügt, dann im Brutschrank 6 Stunden stehen gelassen, e) wird mit 155 ccm $^{m}/_{30}$-Phosphatgemisch versetzt und noch 20 ccm dest. Wasser bis zur vollständigen Hämolyse zugefügt und 6 Stunden im Brutschrank gelassen.

Zuckermenge in 20 ccm Blut in g		Zuckerverlust	
sofort	nach 6 Std.	g	%
a) 0,0915	b) 0,0538	b) 0,0377	41,0
	c) 0,0681	c) 0,0234	25,5
	d) 0,0725	d) 0,0190	20,6
	e) 0,0630	e) 0,0285	31,1

Es zeigt sich demnach eine nennenswerte Glykolyse trotz der Hämolyse in der mit dem Phosphatgemisch (zu etwa $^{m}/_{30}$) versetzten Blutlösung, die etwa die Hälfte bis zwei Drittel der des unveränderten Blutes beträgt.

Versuch 5.

130 ccm Blut vom Hund wurden unter sterilen Kautelen durch Schütteln mit Glasperlen defibriniert, 3 ccm 10 %ige Traubenzuckerlösung zu dem filtrierten Blut hinzugefügt. Verarbeitet wurden je 15 ccm Blut a) sofort, b) nach 5 Stunden im Brutschrank, c) wird mit 150 ccm dest. Wasser hämolysiert und sofort mit 15 ccm $^{m}/_{3}$-Phosphatgemisch (von derselben Zusammensetzung wie im Versuch 4) versetzt, d) wird sofort mit 155 ccm $^{m}/_{30}$-Phosphatgemisch versetzt.

Zuckermenge in 15 ccm Blut in g		Zuckerverlust	
sofort	nach 5 Std. 38°	g	%
a) 0,0600	b) 0,0450 c) 0,0548 d) 0,0480	b) 0,0150 c) 0,0052 d) 0,0120	25,0 8,6 20,0

Auch hier fand sich im Versuch mit Phosphat trotz Hämolyse bei d) eine nennenswerte, in c) allerdings eine geringe Glykolyse.

Versuch 6.

Ca. 170 ccm durch Schütteln mit sterilen Glasperlen defibriniertes Blut vom Hund wurde mit 3 ccm 10 %iger Zuckerlösung versetzt. Verarbeitet wurden je 20 ccm Blut a) sofort, b) nach 6stündigem Stehen bei 38°, c) wurde mit 150 ccm dest. Wasser hämolysiert und sofort mit 15 ccm $^{m}/_{3}$-Phosphatgemisch (Zusammensetzung wie oben) versetzt, d) wurde mit 150 ccm $^{m}/_{30}$-Phosphatgemisch versetzt und dann noch 50 ccm dest. Wasser bis zur vollständigen Hämolyse hinzugefügt.

Zuckermenge in 20 ccm Blut in g		Zuckerverlust	
sofort	nach 6 Std. 38°	g	%
a) 0,0745	b) 0,0572 c) 0,0658 d) 0,0670	b) 0,0173 c) 0,0087 d) 0,0075	23 11 10

In den Phosphatversuchen ist eine Glykolyse vorhanden, und zwar gegen die im Normalversuch etwa um die Hälfte verringert.

Versuch 7.

Ca. 100 ccm durch Schütteln mit sterilen Glasperlen defibriniertes Blut vom Hund wurden mit 2,8 ccm 10 %iger Traubenzuckerlösung versetzt. Verarbeitet wurden je 15 ccm a) sofort, b) nach 5stündigem Stehen im Brutschrank, c) wurde mit 150 ccm dest. Wasser hämolysiert und

sofort 15 ccm $^{m}/_{8}$-Phosphatgemisch (Zusammensetzung wie oben) hinzugefügt, d) wurde mit 170 ccm $^{m}/_{80}$-Phosphatgemisch versetzt und dann 50 ccm dest. Wasser bis zur vollständigen Hämolyse hinzugefügt.

Zuckermenge in 15 ccm Blut in g		Zuckerverlust	
sofort	nach 5 Std. 38°	g	%
a) 0,0689	b) 0,0507 c) 0,0615 d) 0,0607	b) 0,0182 c) 0,0074 d) 0,0082	26 10 12

Das Ergebnis stimmt mit dem des vorherigen Versuchs überein.

Versuch 8.

Ca. 120 ccm mit sterilen Glasperlen defibriniertes Blut vom Hund wurden mit 3 ccm 10%iger Zuckerlösung versetzt. Verarbeitet wurden je 15 ccm a) sofort, b) nach 6 stündigem Stehen im Brutschrank, c) wurde mit 150 ccm dest. Wasser hämolysiert und sofort 15 ccm $^{m}/_{8}$-Phosphatgemisch (wie oben) zugefügt, d) wurde in 150 ccm $^{m}/_{80}$-Phosphatgemisch aufgefangen, dann noch 50 ccm dest. Wasser bis zur vollständigen Hämolyse zugefügt, e) wurde in 300 ccm dest. Wasser zugefügt und sofort mit 15 ccm $^{m}/_{8}$-Phosphatgemisch versetzt.

Zuckermenge in 15 ccm Blut in g		Zuckerverlust	
sofort	nach 6 Std. 38°	g	%
a) 0,0726	b) 0,0536 c) 0,0663 d) 0,0670 e) 0,0740	b) 0,0190 c) 0,0063 d) 0,0056 e) [+ 0,0014]	26 9 8 0

Während in $^{m}/_{33}$- und $^{m}/_{40}$-Phosphatgemischen noch eine Glykolyse vor sich geht, kommt sie in einem von $^{m}/_{63}$ nicht mehr zustande.

Versuch 9.

Ca. 100 ccm durch Schütteln mit sterilen Glasperlen defibriniertes Blut wurde mit 2 ccm einer 10%igen Traubenzuckerlösung versetzt. Verarbeitet wurden je 15 ccm a) sofort, b) nach $5^1/_2$stündigem Stehen im Brutschrank, c) wurde aufgefangen in 120 ccm $^{m}/_{8}$-Phosphatgemisch [1 Teil primäres, 7 Teile sekundäres Phosphat[1])].

Zuckermenge in 15 ccm Blut in g		Zuckerverlust	
sofort	nach $5^1/_2$ Std. 38°	g	%
a) 0,0682	b) 0,0507 c) 0,0557	0,175 0,125	25,6 18,0

Das Ergebnis deckt sich mit dem der früheren Versuche.

[1]) Die Hämolyse war in diesem Versuch nicht ganz vollständig.

Versuch 10.

Je 15 ccm defibriniertes Blut vom Hund wurden mit 150 ccm dest. Wasser hämolysiert und $^1/_2$ Stunde stehen gelassen. Nach dieser Zeit wurde zu der Blutlösung 15 ccm $^m/_3$-Phosphatgemisch (1 Teil primäres, 9 Teile sekundäres) hinzugefügt und nach 5 bis 6stündigem Stehen im Brutschrank verarbeitet.

Zuckergehalt in 15 ccm Blut in g		Zuckerverlust	
sofort	nach 5 Std. 38°	g	%
a) 0,0600	a) 0,0566	a) 0,0034	5,4
b) 0,0750	b) 0,0734	b) 0,0016	0
c) 0,0689	c) 0,0700	c) [+ 0,0020]	0
d) 0,0726	d) 0,0744	d) [+ 0,0018]	0

Längere Einwirkung von dest. Wasser scheint das glykolytische Ferment so stark zu schädigen, daß nachher erfolgter Zusatz von Phosphat keine Wirkung mehr ausübt.

Um zu prüfen, ob eine fördernde Wirkung auf die Glykolyse nur dem Phosphation allein oder auch einem anderen Salze zukommt, wurden einige Versuche mit Natriumbicarbonatzusatz ausgeführt. In den meisten dieser Versuche wurde die Bicarbonatlösung zuerst mit einigen Tropfen $^n/_{10}$-HCl auf die Reaktion des Blutes gebracht. (Colorimetrisch mittels Neutralrot bestimmt.) Wie in den obigen Versuchen wurden auch hier die untersuchten Proben mit einer Traubenzuckerlösung bis zum angegebenen Zuckergehalt versetzt.

Versuch 11.

15 ccm defibriniertes Blut vom Hund wurden mit 170 ccm $^n/_{20}$-Natriumbicarbonat versetzt, wodurch Hämolyse eintrat. a) Blut unverdünnt, b) mit $NaHCO_3$ verdünnt.

Zuckergehalt in 15 ccm Blut in g		Zuckerverlust	
sofort	nach 5 Std. 38°	g	%
0,0600	a) 0,0450	0,0150	25
	b) 0,0520	0,0080	13

Versuch 12.

15 ccm defibriniertes Blut vom Hunde wurden mit 170 ccm $^n/_{20}$-Natriumbicarbonat und zur Vervollständigung der Hämolyse noch mit 50 ccm dest. Wasser versetzt. a) Unverdünntes Blut. b) Mit $NaHCO_3$ verdünntes Blut.

Zuckermenge in 15 ccm Blut in g		Zuckerverlust	
sofort	nach 5 Std. 38°	g	%
a) 0,0689	a) 0,0507	a) 0,0182	26
	b) 0,0502	b) 0,0187	26

Versuch 13.

15 ccm defibriniertes Blut vom Hunde wurden mit 50 ccm dest. Wasser hämolysiert, dann sofort 120 ccm $^{n}/_{20}$-Natriumbicarbonat zugesetzt. a) Unverdünntes Blut. b) und c) Mit $NaHCO_3$ verdünntes Blut.

Zuckermenge in 15 ccm Blut in g		Zuckerverlust	
sofort	nach 6 Std. 38°	g	%
a) 0,08218	a) 0,05812	0,02406	30,0
	b) 0,0753 c) 0,0754	0,0690	8,3

Versuch 14.

15 ccm defibriniertes Blut vom Hunde in 50 ccm dest. Wasser hämolysiert und sofort 130 ccm $^{n}/_{20}$-Bicarbonatlösung zugefügt.

Zuckermenge in 15 ccm Blut in g		Zuckerverlust	
sofort	nach 6 Std. 38°	g	%
a) 0,0682	a) 0,0507	0,0175	25,6
	b) 0,0639 c) 0,0640	0,0042	6,0

Während in den bisher angeführten Bicarbonatversuchen eine mehr oder weniger stark ausgesprochene Glykolyse zu konstatieren war, konnte eine solche in den beiden folgenden nicht nachgewiesen werden.

Versuch 15.

20 ccm defibriniertes Blut vom Hunde wurden in 150 ccm $^{n}/_{20}$-Natriumbicarbonat aufgefangen und durch weiteren sofortigen Zusatz von 50 ccm dest. Wasser hämolysiert. a) Ohne Zusatz. b) Mit Natriumbicarbonat.

Zuckermenge in 20 ccm Blut in g		Zuckerverlust	
sofort	nach 6 Std. 38°	g	%
a) 0,0745	a) 0,0572	0,0173	23
	b) 0,0713	0,0032	[4]

Versuch 16.

15 ccm defibriniertes Blut vom Hunde in 40 ccm dest. Wasser aufgefangen, dann sofort 150 ccm $^{n}/_{20}$-Bicarbonatlösung zugefügt, schließlich noch 60 ccm dest. Wasser bis zur vollständigen Hämolyse. a) Ohne Zusatz. b) Mit Natriumbicarbonat.

Zuckermenge in 15 ccm Blut in g		Zuckerverlust	
sofort	nach 6 Std. 38°	g	%
a) 0,0726	a) 0,0536	0,0190	26
	b) 0,0730	[+ 0,0004]	0

Wie die Versuche zeigen, tritt demnach trotz Hämolyse eine Glykolyse in der Blutflüssigkeit auf, falls für Anwesenheit von Phosphat oder Natriumbicarbonat gesorgt wird. Allerdings ist das Ausmaß der Zuckerzerstörung im hämolysierten Blute auch unter diesen Umständen geringer als im unverdünnten Blute. (In den zwei letzten Versuchen blieb sie überhaupt aus.) Für eine direkt schädliche Wirkung des destillierten Wassers auf das glykolytische Ferment sprechen auch Versuche, in denen das Phosphatgemisch erst nach einer halben Stunde zu dem mit Wasser hämolysierten Blute zugefügt worden ist. (Vgl. Versuch 10.) In diesen Fällen konnte keine Glykolyse beobachtet werden.

Versuchen wir, Anhaltspunkte für das Ausbleiben der Glykolyse in dem mit destilliertem Wasser hämolysierten Blute zu gewinnen, so konnte zunächst daran gedacht werden, daß die Reaktion des Blutes durch das Vermischen desselben mit größeren (bis 10fachen) Mengen des stärker sauer reagierenden destillierten Wassers des Laboratoriums ($H = ca.\ 0{,}85 \cdot 10^{-5}$) nach der sauren Reaktion verschoben sein würde und die so eingetretene saure Reaktion die Glykolyse hindern könnte[1]. Bei der stark ausgeprägten regulierenden Fähigkeit des Blutes[2]) war diese Annahme allerdings nicht wahrscheinlich, und direkte elektrochemische Messungen des mit dem destillierten Wasser 10fach verdünnten lackfarbenen Blutes ergaben auch, daß die H-Ionenkonzentration des Blutes durch die Verdünnung keinerlei Verschiebung nach der sauren Seite erfahren hat. Daß auch die Verdünnung als solche nicht in letzter Linie ausschlaggebend für die Hemmung der Glykolyse ist, dafür sprechen schon mehrere in der II. Mitteilung angeführte Versuche mit mit Ringerlösung verdünntem Blute (vgl. Versuche 1 bis 4 in der II. Mitteilung).

Auch die folgenden Versuche sprechen in diesem Sinne.

Versuch 17.

140 ccm defibriniertes Blut vom Hunde werden mit 2,8 ccm 10%iger Zuckerlösung versetzt. Verarbeitet wurden je 15 ccm a) sofort, b) unverdünnt nach 6 Stunden. c) und d) wurden in 108 ccm physiol. Koch-

---

1) Vgl. hierzu u. a. P. A. Levene und G. M. Meyer, Journ. of Biol. Chem. 11, 347, 1912.

2) Vgl. hierzu Henderson, Ergebnisse der Physiologie 8, 254, 1909 und T. B. Robertson, ebenda 10, 216, 1910.

salzlösung + 12 ccm $^{m}/_{3}$-Phosphatgemisch (1 : 9) aufgefangen. Keine Hämolyse.

Zuckermenge in 15 ccm Blut in g		Zuckerverlust	
sofort	nach 6 Std. 38°	g	%
a) 0,0708	b) 0,0562	0,0146	20,6
	c) 0,0530₇	0,0177	25,0
	d) 0,0552₄	0,0156	22,0

Versuch 18.

115 ccm Katzenblut steril in 2 ccm 1,5%igem Natriumoxalat aufgefangen. Zusatz von 2 ccm 10%iger Zuckerlösung. Verarbeitet je 15 ccm a) sofort, b) nach 5 stündigem Stehen im Brutschrank, c) versetzt mit 180 ccm Phosphatgemisch (1:9) und noch mit 475 ccm dest. Wasser. Es tritt keine Hämolyse auf.

Zuckermenge in 15 ccm Blut in g		Zuckerverlust	
sofort	nach 5 Std. 38°	g	%
a) 0,0697	b) 0,0600	0,0097	14
	c) 0,0571	0,0126	18

Versuch 19.

48 ccm durch Schütteln defibriniertes Blut vom Hunde wurden mit 1,2 ccm 10%iger Zuckerlösung versetzt. Verarbeitet wurden 15 ccm a) sofort, b) nach 6 stündigem Stehen im Brutschrank, c) versetzt mit 180 ccm physiol. Kochsalzlösung.

Zuckermenge in 15 ccm Blut in g		Zuckerverlust	
sofort	nach 6 Std. 38°	g	%
a) 0,0570	b) 0,0380	0,0190	33,2
	c) 0,0460	0,0110	19,3

Versuch 20.

15 ccm defibriniertes Blut vom Hunde wurden in 150 ccm physiol. Kochsalzlösung aufgefangen. Untersuchung a) sofort, b) unverdünnt nach 6 Stunden, im Brutschrank stehend, c) verdünnt.

Zuckergehalt in 15 ccm Blut in g		Zuckerverlust	
sofort	nach 6 Std. 38°	g	%
a) 0,0821	b) 0,0581	0,0240	30
	c) 0,0614	0,0207	25

Versuch 21.

15 ccm defibriniertes Blut vom Hunde wurden in 120 ccm physiol. Kochsalzlösung aufgefangen. Untersuchung a) sofort, b) unverdünnt nach 6 Stunden im Brutschrank, c) verdünnt.

Zuckergehalt in 15 ccm Blut in g		Zuckerverlust	
sofort	nach 6 Std. 38°	g	%
a) 0,0682	b) 0,0507	0,0175	25,6
	c) 0,0560	0,0122	18,0

Es zeigt sich in diesen Versuchen ohne Hämolyse, in Übereinstimmung mit den früher mitgeteilten, daß bei der Verdünnung des Blutes mit physiologischer Kochsalzlösung unter Phosphatzusatz wie bei der mit (Bicarbonat enthaltenden) Ringerschen Lösung die Glykolyse trotz Verdünnung keine Einbuße erleidet. Anders bei der Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung allein. In diesen Fällen war stets eine mehr oder weniger starke Verminderung der Glykolyse zu konstatieren.

Betrachten wir diese Versuche zusammen mit denen mit hämolysiertem Blute, so ergibt sich zweifellos, daß die Anwesenheit des Phosphat- oder des Carbonat-Ions in hinreichender Konzentration eine wesentliche Bedingung für das Zustandekommen der Glykolyse ist. Sinkt die Konzentration an diesen Anionen durch Verdünnung mit Wasser oder durch Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung unter einen gewissen Grad, so wird die Glykolyse geschwächt, bzw. sie wird ganz aufgehoben. Die günstige Wirkung der Phosphate auf die Glykolyse ist bereits wiederholt beobachtet worden[1]), und neuerdings konnte auch auf die Rolle der Phosphate und Carbonate bei der Wirkung des Traubenzuckers auf die Darmzellen hingewiesen werden[2]). Die hier mitgeteilten Beobachtungen liefern neue Beiträge zu diesem Problem.

Noch in einer anderen Richtung hat sich die Rolle der Phosphate deutlich dokumentiert, und zwar in Versuchen, bei denen wir die glykolytische Kraft der roten und der weißen

[1]) Vgl. namentlich W. Löb, diese Zeitschr. 32, 43, 1911.

[2]) P. Rona und P. Neukirch, Arch. f. d. ges. Physiol. 148, 273, 1912.

Blutkörperchen getrennt untersuchten. Eine Trennung dieser Formelemente durch Zentrifugieren des geschlagenen Blutes ist nicht möglich, da ein großer Teil der weißen Blutkörperchen im Fibrinnetz eingeschlossen wird, ein Teil während des Schlagens auch zugrunde geht. Zu Hilfe kam uns die Tatsache, daß Blut mit Oxalat in so geringen Mengen versetzt werden kann, daß die Gerinnung zwar aufgehoben wird, die Glykolyse jedoch nicht nennenswert leidet. Wir verfuhren demnach so, daß das frisch aus der Carotis oder Art. femoralis vom Hunde oder durch Venae sectio vom Menschen steril entnommene Blut mit Kaliumoxalat zu etwa 0,8 bis 1 $^0/_{00}$ versetzt wurde; nach gründlichem, wiederholtem Zentrifugieren wurde das Serum abgehoben und die Formelemente wiederholt mit physiologischer Kochsalzlösung unter 2 bis 3 maligem Zentrifugieren gewaschen. Die Schicht der weißen Blutkörperchen, die jetzt deutlich auf den roten Blutkörperchen liegt, kann nun durch vorsichtige Manipulation gut abgehoben oder abgeschleudert werden. Die mikroskopische Untersuchung ergibt auch, daß die roten Blutkörperchen frei von weißen sind. Nun wurden die roten wie die weißen Blutkörperchen (ev. nach nochmaliger Trennung von den beigemischten roten Blutkörperchen) mit physiologischer Kochsalzlösung auf das ursprüngliche Blutvolumen (20 ccm) aufgefüllt, mit einer genau bekannten Menge Traubenzucker versetzt und im Brutschrank der Glykolyse überlassen. Damit eine ordentliche Durchmischung zwischen den Formelementen stattfand, wurden die einzelnen Proben in einem Schaukelapparat langsam geschaukelt.

Die einzelnen Versuche verliefen wie folgt[1]).

Versuch 22.

Dauer des Versuches 5 Std. Mensch. 1 $^0/_{00}$iges Oxalat. 37°.

	Zuckermenge in g	
	sofort	nach 5 Std.
Vollblut	0,0719	0,0524
Rote Blutkörperchen .	0,0610	0,0407
Weiße Blutkörperchen .	0,0619	0,0630

[1]) Die Versuche 22 bis 26 hatte Herr Dr. Döblin auszuführen die Freundlichkeit.

Versuch 23.

Dauer des Versuches 4 Stunden. Mensch. 1 ‰ Oxalat. 37°.

	Zuckermenge in g	
	sofort	nach 4 Std.
Vollblut	0,0629	0,0208
Rote Blutkörperchen . .	0,0533	0,0277
Weiße „ . .	0,0589	0,0524

Versuch 24.

Dauer des Versuches 5 Stunden. Mensch. 1 ‰ Oxalat. 37°.

	Zuckermenge in g	
	sofort	nach 5 Std.
Vollblut	0,0633	0,0423
Rote Blutkörperchen . .	0,0535	0,0396
Weiße „ . .	0,0669	0,0638

Versuch 25.

Dauer des Versuches 4 Stunden. Mensch. 1 ‰ Oxalat. 37°.

	Zuckermenge in g	
	sofort	nach 5 Std.
Vollblut	0,0719	0,0524
Rote Blutkörperchen . .	0,0610	0,0407
Weiße „ . .	0,0619	0,0630

Versuch 26.

Dauer des Versuches 5 Stunden. Mensch. 1 ‰ Oxalat. 37°.

	Zuckermenge in g	
	sofort	nach 5 Std.
Vollblut	0,0977	0,0709
Rote Blutkörperchen . .	0,0824	0,0550
Weiße „ . .	0,0881	0,0801

Versuch 27.

Dauer des Versuches 5½ Stunden. Hund. 37°. 0,8 ‰ Oxalat.

	Zuckermenge in g	
	sofort	nach 5½ Std.
Vollblut	0,0970	0,0790
Rote Blutkörperchen . .	a) 0,0520 b) 0,052	a) 0,048 b) 0,047
Weiße „ . .	a) 0,0560 b) 0,056	a) 0,0558 b) 0,0558

Versuch 28.

Dauer des Versuches 6 Stunden. Hund. 37°. 0,9‰ Oxalat.

	Zuckermenge in g	
	sofort	nach 6 Std.
Vollblut	0,0530	0,0345
Rote Blutkörperchen . .	0,0471	a) 0,0380 b) 0,0410
Weiße " . .	0,0528	a) 0,0490 b) 0,0490

Versuch 29.

Dauer des Versuches 6 Stunden. Hund. 37°. 0,9‰ Oxalat.

	Zuckermenge in g	
	sofort	nach 6 Std.
Vollblut	0,0549	0,0436
Rote Blutkörperchen . .	0,0527	a) 0,0465 b) 0,0458
Weiße " . .	0,0563	a) 0,0560 b) 0,0563

Aus all den Versuchen ergibt sich zunächst mit Sicherheit, daß die roten Blutkörperchen allein befähigt sind, eine nennenswerte Zuckerzerstörung zu bewirken. In allen Versuchen war die durch die roten Blutkörperchen allein innerhalb der Versuchsdauer (durchschnittlich 5 Stunden) veranlaßte Zuckerzerstörung recht bedeutend, wenn es auch den Anschein hat, als ob das Vollblut eine etwas kräftigere Wirkung ausüben würde. Das kann daran liegen, daß die roten Blutkörperchen im Serum (mit seinen die Glykolyse fördernden Salzen) sich unter günstigeren Bedingungen für die Glykolyse befinden, als wenn sie sich in einer Aufschwemmung von physiologischer Kochsalzlösung befinden. Hingegen konnte in den Versuchen, die das Verhalten der weißen Blutkörperchen prüfen sollten, bei dieser Versuchsanordnung durchgehends keine (oder nur eine äußerst geringe) Glykolyse konstatiert werden. Es ist klar, daß wir daraus in keiner Weise etwa ein Fehlen an glykolytischem Ferment bei den weißen Blutkörperchen folgern dürfen. Wäre nämlich die glykolytische Kraft der weißen nur so groß wie die der roten Blutkörperchen, so könnte bei der geringen Menge der ersteren keine nachweisbare Glykolyse zu erwarten sein, da wir in einer früheren Mitteilung gezeigt haben, daß in der Blutmenge ein gewisses Maß nicht unterschritten werden darf, damit eine Glykolyse

zustande kommt. Die Menge der roten Blutkörperchen, die den hier in Betracht kommenden weißen entspricht, würde auch nicht genügen, eine Glykolyse herbeizuführen, obgleich die glykolytische Fähigkeit der roten Blutkörperchen feststeht. Aus unseren Versuchen könnte demnach nur gefolgert werden, daß die weißen Blutkörperchen keine stärkere glykolytische Kraft als die roten besitzen. Aber selbst diese Schlußfolgerung wäre falsch, denn wie die folgenden Versuche zeigen, tritt auch bei den weißen Blutkörperchen eine deutliche Glykolyse dann auf, wenn das Medium, in dem sie ihre Tätigkeit entfalten, Phosphate enthält[1]).

Versuch 30.

120 ccm Blut von der Katze (steril) in 4 ccm 2,0‰igem Oxalat. Zusatz zu 33 ccm Gesamtblut 0,8 ccm Zuckerlösung (10%ig). Verarbeitet je 15 ccm a) sofort, b) nach $5^1/_2$stündigem Schaukeln im Brutschrank. In dem Rest von 75 ccm werden die roten und die weißen Blutkörperchen getrennt, wobei als Waschflüssigkeit wie als Medium bei der Glykolyse ein Gemisch von $^m/_3$-primärem und $^m/_3$-sekundärem Phosphat 1:7, und zwar 1 Teil zu 9 Teilen physiologischer Kochsalzlösung, benutzt wurde. Die getrennten Formelemente werden mit dieser Lösung auf das ursprüngliche Blutvolumen aufgefüllt, mit 1,9 ccm 10%iger Zuckerlösung versetzt und sowohl sofort als nach 5stündigem Schaukeln je 20 ccm auf Zucker untersucht.

	Zuckermenge in g		Zuckerverlust	
	sofort	nach 5 Std. 38°	g	%
Gesamtblut	0,0900	0,0680	0,0220	25
Rote Blutkörperchen .	0,0490	a) 0,0385 b) 0,0396	a) 0,0105 b) 0,0094	22
Weiße „ .	0,0460	a) 0,0269 b) 0,0267	a) 0,0191 b) 0,0193	42

Versuch 31.

180 ccm Blut vom Hund (steril) mit 4 ccm 1,5%igem Natr. oxalat. Zu 45 ccm 0,25 ccm 10%ige Zuckerlösung. Verarbeitet 20 ccm a) sofort, b) nach $4^1/_2$stündigem Schaukeln im Brutschrank. Weitere 45 ccm exakt vom Serum befreit und mit dem Phosphatgemisch (wie im Versuch 30)

[1]) Vgl. den hiermit übereinstimmenden Befund von P. A. Levene und G. M. Meyer, Journ. of Biolog. Chem. 11, 347, 1912. Diese Arbeit ist erschienen, als unsere Experimente zum größten Teil abgeschlossen waren. — Entsprechend der bedeutend größeren Menge an roten Blutkörperchen im Vergleich zu den weißen im selben Blutvolumen ist die Verdünnung mit der physiologischen Kochsalzlösung in den Versuchen mit roten Blutkörperchen nicht merklich störend.

auf 45 ccm aufgefüllt. Zusatz von 0,85 ccm 10%iger Zuckerlösung. Verarbeitet 20 ccm a) sofort, b) nach 4½stündigem Schaukeln. Von 65 ccm Blut rote und weiße Blutkörperchen exakt getrennt, jeder Teil auf 65 ccm mit dem Phosphatgemisch aufgefüllt, zu jedem 1,27 ccm 10%ige Zuckerlösung zugefügt, je 20 ccm von diesem Gemisch verarbeitet a) sofort, b) nach 4½stündigem Schaukeln im Brutschrank.

	Zuckermenge in g		Zuckerverlust	
	sofort	nach 4½ Std. 38°	g	%
Gesamtblut	0,0360	0,0310	0,0050	14
Gesamte Blutkörperchen	0,0425	0,0340	0,0085	20
Rote Blutkörperchen .	0,0410	a) 0,0330 b) 0,0332	a) 0,0080 b) 0,0078	19
Weiße „ .	0,0388	0,0356	0,0031	8

Versuch 32.

Zirka 115 ccm Blut vom Hund (steril) in 2 ccm 2‰igem Natr. oxalat. — Blutkörperchen von 40 ccm Blut vom Serum befreit, auf 42 ccm mit dem Phosphatgemisch aufgefüllt. 0,85 ccm 10%ige Traubenzuckerlösung zugefügt. Verarbeitet je 20 ccm. — Von 60 ccm werden die roten und die weißen Blutkörperchen exakt getrennt, mit dem Phosphatgemisch auf das ursprüngliche Volumen aufgefüllt, 1,3 ccm 10%ige Traubenzuckerlösung zugesetzt, je 20 ccm verarbeitet.

	Zuckermenge in g		Zuckerverlust	
	sofort	nach 4½ Std. 38°	g	%
Gesamte Blutkörperchen	0,0419	0,0246	0,0173	41
Rote Blutkörperchen .	0,0404	a) 0,03159 b) 0,03051	a) 0,0089 b) 0,0099	a) 22,0 b) 24,5
Weiße „ .	0,0337	a) 0,0300 b) 0,0286	a) 0,0037 b) 0,0051	a) 11 b) 15

Versuch 33.

Versuchsanordnung wie Versuch 32.

	Zuckermenge in g		Zuckerverlust	
	sofort	nach 5 Std. 38°	g	%
Gesamte Blutkörperchen	0,0877	0,0389	0,0488	55
Rote Blutkörperchen .	0.0611	a) 0,0461 b) 0,0463	a) 0,0150 b) 0,0148	25
Weiße „ .	0,0611	a) 0,0482 b) 0,0470	a) 0,0129 b) 0,0140	a) 21 b) 23

Versuch 34.

Versuchsanordnung wie Versuch 32.

	Zuckermenge in g		Zuckerverlust	
	sofort	nach 5 Std. 38°	g	%
Gesamte Blutkörperchen	0,0319	0,0251	0,0068	21
Rote Blutkörperchen .	0,0289	0,0267	0,0022	7,4
Weiße „ .	0,0278	0.0260	0,0018	6,5

Aus diesen Versuchen ergibt sich — in Übereinstimmung mit den Angaben anderer Autoren, namentlich denen von Lépine —, daß sich die weißen Blutkörperchen an der Glykolyse energisch beteiligen. Eine geeignete Reaktion des Mediums wie auch eine ausreichende Konzentration an Phosphaten ist jedoch für das Zustandekommen der Glykolyse erforderlich. Eine im Vergleich mit den roten Blutkörperchen ausgesprochen ausgiebigere Glykolyse der weißen Blutkörperchen tritt in den mitgeteilten Versuchen nicht eindeutig zutage.

Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

Das Verhalten des Blutzuckers bei Gesunden und Kranken.

I. Mitteilung.

Zur Technik der Blutzuckerbestimmung.

Von

Fr. Rolly und Fr. Oppermann.

(Aus der Medizinischen Klinik zu Leipzig.)

(Eingegangen am 28. November 1912.)

Trotzdem in älterer wie neuerer Zeit sich viele Autoren mit der Methodik und Technik der Blutzuckerbestimmungen beschäftigt haben, haben diese Untersuchungen doch weder bei Menschen noch bei Tieren übereinstimmende Blutzuckerwerte ergeben, ja bei ein und demselben Blute werden nicht immer die gleichen Zuckermengen mit den einzelnen Methoden erhalten. Da außerdem die früheren Autoren keine Kenntnis von verschiedenen Tatsachen (z. B. Glykolyse) aus der Physiologie des Blutzuckers hatten, die jetzt als wichtig für die Methodik der Blutzuckerbestimmung allgemein anerkannt sind, so sind die Resultate derselben nur mit großer Vorsicht zu verwerten. Und da weiterhin einzelne Forscher mit Methoden arbeiteten, die einer Nachprüfung auf Genauigkeit nicht standhalten, so entschlossen wir uns, mit einer absolut genau arbeitenden Methodik Blutzuckerbestimmungen bei dem uns zur Verfügung stehenden großen Krankenmateriale der Leipziger Medizinischen Klinik auszuführen.

Es war deswegen zunächst unsere Aufgabe, auf Grund eigener Untersuchungen diejenige Methode der Blutzuckerbestimmung zu wählen, die bei Parallelbestimmungen die geringsten Analysenfehler aufwies. Alsdann hatten wir im Auge, vor allem Reihenbestimmungen des Blutzuckers bei Gesunden und Kranken unter verschiedenen Bedingungen anzustellen.

Da inzwischen während unserer Arbeiten mehrere Veröffentlichungen sich schon mit einer Kritik der Technik auch von neueren Blutzuckerbestimmungsmethoden befaßt haben, so wollen wir es unterlassen, hier unsere diesbezüglichen Untersuchungen, die 1 Jahr zurückreichen, ausführlich mitzuteilen. Wir wollen hier nur erwähnen, daß wir auf Grund unserer Untersuchungen von den vorliegenden Blutzuckerbestimmungsmethoden die Möckel-Franksche für die exakteste halten, haben uns aber doch veranlaßt gesehen, einige technische Abänderungen an derselben vorzunehmen und werden die letzteren mit Anführung der Gründe bekannt geben, da gerade beim chemischen Arbeiten schon kleine technische Änderungen unter Umständen von großem Werte sind.

Bekanntlich setzt sich die Blutzuckerbestimmung aus zwei Abschnitten zusammen:

1. der Enteiweißung des Blutes,
2. der eigentlichen Zuckerbestimmung.

Bei der Enteiweißung sowohl des Plasmas als auch des Gesamtblutes erschien uns das von Michaelis und Rona[1]) angegebene und von den verschiedensten Autoren genügend geprüfte und als sehr gut befundene Verfahren der Ausfällung mit kolloidalem Eisenhydroxyd am geeignetsten. Dieses Eisensalz — als Liquor ferr. oxydat. dialysat. duplex in 10%iger Lösung von Merck-Darmstadt zu beziehen — reißt, in geeigneter Menge in verdünntes Blut gebracht, bei seiner Ausfällung durch einen Elektrolyten das Eiweiß sowie die Farbstoffe des Blutes mit sich, ohne die im Blute vorhandenen Kohlenhydrate zu absorbieren oder sonstwie zu beeinflussen.

Die Methode von Michaelis und Rona hat also vor den älteren Enteiweißungsmethoden des Blutes resp. Plasmas folgende Vorteile:

1. Ist nur ein Mischen desselben (Blut und Plasma) mit der Eisenlösung und hernach der Zusatz eines passenden Elektrolyten zu dieser Mischung erforderlich. Eingreifende chemische Reaktionen, zeitraubende oder technische schwierige Manipulationen kommen nicht vor.

---

[1]) Diese Zeitschr. 7 und 13.

2. Der Niederschlag des Salzes mit dem Eiweiß setzt sich nach erfolgter völliger Ausfällung schnell ab, ist gut zu filtrieren, und es resultiert ein klares, farbloses, eiweißfreies Filtrat.

3. Der Rückstand nimmt — über Schwefelsäure getrocknet und gepulvert — im Vergleich zum Gesamtvolumen ein derartig geringes Volumen ein, daß er sich ohne merklichen Fehler vernachlässigen läßt. Infolgedessen kann das ablaufende Filtrat sofort zur Zuckerbestimmung verwandt werden, ein umständliches Aus-, Nachwaschen oder Auspressen des Niederschlages ist nicht notwendig.

Um kleine Mengen von Plasma oder Gesamtblut zu enteiweißen, hat sich uns nach verschiedenen Abänderungen die Methode von Möckel und Frank[1]) am besten bewährt. Bei der Enteiweißung von Plasma gingen diese Autoren so vor, daß sie 5 bis 10 ccm desselben in einem 100-ccm-Meßkolben mit der doppelten Menge des Eisendialysats mischten. Als Elektrolyten empfahlen sie Seignettesalz, das in Substanz von ihnen zugesetzt wurde. Darauf wurde das Filtrat durch 20%ige Sulfosalicylsäure auf Eiweißfreiheit geprüft und, wenn notwendig, durch weiteren Zusatz von 1 bis 3 ccm Eisenlösung völlig eiweißfrei gemacht.

Bei der Enteiweißung des Gesamtblutes nahmen sie ebenfalls 5 bis 10 ccm und gaben in einen 100- bis 200-ccm-Meßkolben die 8fache Menge des auf das Doppelte verdünnten Eisendialysats hinzu. Nach Zusatz des Seignettesalzes bedarf das Filtrat des enteiweißten Gesamtblutes bei einer noch vorhandenen schwachroten Färbung ebenfalls eines Zusatzes von einigen Kubikzentimeter Eisenlösung, worauf dann aber sicher keine Eiweißreaktion im Filtrat mehr nachweisbar ist.

Auch wir haben uns überzeugt, daß das Blutplasma auf die angegebene Weise sicher eiweißfrei wird und daß in dem Filtrat desselben der Zucker sehr genau bestimmt werden kann. Anders verhielt sich jedoch die Sache beim Gesamtblut. Neben Oppler[2]) hat in der letzten Zeit Schirokauer[3]) darauf hingewiesen, daß bei der Ausfällung durch das Seignettesalz das Filtrat nicht selten noch deutliche Eiweißreaktion aufwies

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 65 und 69.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 64 und 75.

[3]) Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 38.

und infolgedessen mehrfache und reichliche Korrekturen nötig waren. Verwandte Schirokauer aber anstatt des Seignettesalzes das bereits von Rona und Takahashi[1]) zu demselben Zweck empfohlene Mononatriumphosphat, so gelang ihm die Enteiweißung auch des Gesamtblutes sofort stets völlig.

Wir selbst verwandten zur Bestimmung des Plasmazuckers im allgemeinen 5, zu der des Gesamtblutes 10 ccm Blut resp. Plasma.

Zunächst hielten wir uns bei Vorversuchen genau an die Vorschriften von Möckel und Frank und enteiweißten das Plasma im 100-ccm-, das Gesamtblut im 200-ccm-Meßkolben, ersteres mit 10 bis 15 ccm konzentrierter, letzteres mit 80 ccm der auf das Doppelte verdünnten Eisenlösung. Das Filtrat des letzteren wurde auf Eiweißreaktion geprüft und dann nach eventueller Korrektur aliquote Teile (d. i. 90 bis 100 ccm) mit Essigsäure schwach angesäuert, auf 30 bis 40 ccm eingeengt und zur Bestimmung verwendet.

Die Angaben Schirokauers können wir aus den gemachten eigenen Erfahrungen bestätigen. Wir erhielten bei unseren Arbeiten mit Hunde- und Menschenblut trotz genauen Einhaltens der diesbezüglichen Vorschriften bei Verwendung der 8fachen Menge des verdünnten Eisendialysats nach Ausfällung durch Seignettesalz oft ein zwar farbloses, aber nicht eiweißfreies Filtrat, das meist noch bedeutende Korrekturen erforderte. Das saure Natriumphosphat zeigte dagegen allen anderen verwendeten Elektrolyten gegenüber einen nicht zu leugnenden Vorzug, doch gelang es auch mittels desselben durchaus nicht immer, das Filtrat gänzlich eiweißfrei zu machen.

Da nun die nachträglichen Korrekturen sehr umständlich und zeitraubend waren und trotz sorgfältigster Ausführung den Analysenfehler sicher vergrößerten, entschlossen wir uns, mit größeren Mengen Eisenlösung zu arbeiten.

Für das Plasma erschien uns, was wir alsdann durch eine Anzahl Kontrollen noch bewiesen, bei dem schon oben erwähnten geringen Trockenrückstande der ausgefällten Eisenlösung ein Zusatz der 3 bis 4fachen Menge der Eisenlösung

---

[1]) Diese Zeitschr. 30.

völlig unbedenklich. Handelte es sich um die gleichzeitige Bestimmung von Plasma- und Blutzucker, so mußten sich, da doch beim Gesamtblut ohnehin schon größere Mengen Eisenlösung verwendet werden, sogar bessere Vergleichswerte ergeben, und außerdem fiel die schon genannte lästige Korrektur weg.

Beim Gesamtblut dagegen zeitigte ein Arbeiten mit größeren Eisendialysatmengen auch Nachteile. Gebrauchten wir statt der 8fachen die 9 oder 10fache Menge der verdünnten Eisenlösung und fällten durch das Natriumphosphat aus, so schien durch die brüskere Ausfällung die Mischfähigkeit des Gemenges zu leiden. Einzelne Flocken setzten sich oft an den Wänden und am Boden des Kolbens fest und ließen sich auch durch intensives Schütteln nicht lösen. Die Ungleichheit der Mischung zeigte sich ebenfalls nach intensivem Durchschütteln auf dem Filter. Da nun auch Kontrollbestimmungen mit verschiedenen später zu erwähnenden Traubenzuckerbestimmungsmethoden parallele Schwankungen in den Bestimmungswerten aufwiesen, so machten wir die Art der Enteiweißung für das Auseinanderweichen der Kontrollwerte verantwortlich und nahmen von dem üblichen und sonst genaueren Arbeiten im Meßkolben Abstand. Statt dessen erprobten wir die Enteiweißung des Gesamtblutes im schmalen hohen Becherglas durch Zusetzen genau dosierter Flüssigkeitsmengen und versuchten mit einem mit Gummiwischer versehenen Glasstabe möglichste Gleichheit der Mischung durch vorsichtiges, stetes und intensives Umrühren zu erzielen.

Natürlich war es uns klar, daß ein derartiges quantitatives Arbeiten die sonstige Genauigkeit des verlassenen Verfahrens nur bei peinlichster Sorgfalt übertreffen konnte.

Zum Abmessen der Eisenlösung gebrauchten wir eine genau geaichte Bürette und eine gleiche für die konzentrierte NaH_2PO_4-Lösung. In Anbetracht der größeren Viscosität der Eisenlösung prüften wir zunächst beide Büretten durch Einlaufenlassen in Meßkolben für die zu wählende, völlig gleichmäßig zu haltende Ausflußgeschwindigkeit auf ihr Auslaufsvolumen und kalibrierten sie uns dementsprechend.

Bei Beachtung all dieser Punkte waren die bei diesen Arbeiten entstehenden Ungenauigkeiten sicherlich nicht größer

als die, welche schon allein durch Schaumbildung beim Arbeiten im Meßkolben entstanden.

Mit der so vorbereiteten Methodik erzielten wir eine deutliche Übereinstimmung der Kontrollen, sowohl untereinander als auch beim Vergleich mit dem Möckel-Frankschen Verfahren. Deshalb erprobten wir auf gleiche Weise auch die Enteiweißung von 10 ccm Blut in geringerem Volumen, um die umständliche Technik des Einengens zu vermeiden.

Doch war zunächst die von Möckel und Frank offen gelassene Frage zu beantworten, ob der Blutzucker auch bei unserem Verfahren von der Eisenlösung nicht berührt werde.

Zwecks Prüfung dieser schon von Forschbach und Severin[1]) gestreiften Frage enteiweißten wir verdünntes und unverdünntes Hundeblut teils mit konzentrierter, teils mit verdünnter Eisenlösung in den verschiedensten Modulationen und Mischungen und haben dabei nie Bestimmungswerte erhalten, die auf eine Re- oder Adsorption der Kohlenhydrate durch die Eisenlösung schließen ließen. Dagegen ergab sich in Fällen, wo durch das Möckel-Franksche Verfahren ein völlig oder fast vollkommen eiweißfreies Filtrat erzielt wurde, daß diejenigen Kontrollen eine leichte oder stärkere Eiweißreaktion gaben, in denen das Blut vor der Enteiweißung nur auf das 5fache und Doppelte verdünnt und in Volumina von 150 und 110 ccm enteiweißt worden war. Setzte man aber zu unverdünntem Blut unter fleißigem Rühren zunächst die 6fache Menge der verdünnten Eisenlösung tropfenweise zu, gab darauf in dünnem Strahl unter weiterem Umrühren so viel Phosphatlösung hinein, bis das Breiigwerden des Gemenges die Ausfällung anzeigte, ließ dann einige Minuten stehen, um zuletzt das noch an der 8fachen Menge fehlende Quantum der Eisenlösung unter gleichen Bedingungen wie oben zulaufen zu lassen, so zeigte das Filtrat stets mindestens das gleiche Verhalten gegen die Eiweißreaktion, wie das nach Möckel und Frank[2]) Gewonnene.

Dasselbe Resultat erhielten wir, wenn wir dem unverdünnten Blut erst die 2fache Menge der konzentrierten Eisen-

---

[1]) Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffw. 1911, Nr. 16.

[2]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 28, Heft 5.

lösung hinzufügten, dies Gemenge bis zur absoluten Gleichmäßigkeit verrührten, dann erst mit Wasser verdünnten und nun in gewissem, später zu schilderndem Wechsel Eisenlösung bis zur 4fachen Menge und Phosphatlösung bis zum geringen Überschuß hinzugaben, und dann abwechselnd das Gemenge stehen ließen oder eingehend rührten.

Da nun auf diese Weise weniger Filtrat erhalten wird, so benutzten wir sowohl bei Plasma als auch Gesamtblut den Büchnerschen Trichter, der auch schon von Forschbach und Severin[1]) ohne Beeinträchtigung der Genauigkeit der Bestimmungen angewendet worden war.

Durch Kontrollanalysen sahen wir, daß auch bei der soeben beschriebenen Technik, wobei also unverdünnte Eisenlösung zum unverdünnten Blut zugesetzt wird, der Traubenzucker der Blutkörperchen in gleicher Weise der Bestimmung zugänglich gemacht wird, wie bei der früher angewandten Verdünnung des Blutes mit destilliertem Wasser. Dies hat uns veranlaßt, sämtliche Gesamtblutmengen zum Zweck der Bestimmung auf folgende Weise zu enteiweißen:

In ein hohes, ca. 150 ccm fassendes Becherglas werden mit einer Auslaufpipette 10 ccm Blut gemessen. Nachdem die Pipette vollständig ausgelaufen, wird sie mit destilliertem Wasser in einem 50-ccm-Meßkölbchen nachgespült. In das Becherglas werden nun zu dem Blut aus der bereits oben beschriebenen, genau geaichten und geprüften Bürette 25 ccm konzentrierte Eisenlösung unter vorsichtigem, emsigem Umrühren mit einem mit Gummiwischer versehenen Glasstabe tropfenweise zugesetzt und mit dem Blut zu einem völlig gleichmäßigen Brei verrührt. Darauf werden aus dem obenerwähnten Meßkölbchen die 50 ccm Nachspülflüssigkeit mit nachfolgendem Rühren schußweise bis zur Gleichmäßigkeit zugefügt, worauf das Gemenge kurze Zeit stehen bleibt. (Während dieser Zeit ist der Meßkolben genügend ausgelaufen.)

Sodann werden weitere 15 ccm der Eisenlösung wie vorher zugesetzt, und zu dem Gemenge unter weiterem Rühren aus der zweiten Bürette tropfenweise von einer annähernd konzentrierten Mononatriumphosphatlösung so viel zugelassen, bis ein Breiigwerden des Gemenges die Ausfällung anzeigt. Nun wird das Rühren sistiert, das Gemenge ca. 1 Minute stehen gelassen und darauf wieder bis zur Gleichmäßigkeit verrührt. Alsdann werden die letzten 10 ccm Eisenlösung und die an einem Gesamtvolumen von 10 ccm noch fehlende Menge Phosphatlösung unter weiterem Rühren hinzugegeben. Dabei wird die letztere nach Möglichkeit dazu benutzt, um die am Rande des Becher-

[1]) l. c.

glases und an dem Glasstab sitzenden Teile des Gemenges dem nun folgenden, ca. 2 Minuten währenden intensiven gewissenhaften Verrühren zugänglicher zu machen.

Macht das Ganze nun den Eindruck einer gleichmäßigen Mischung, so bleibt es noch ca. 10 Minuten bedeckt oder im Eisschrank stehen, worauf im Büchnerschen Trichter Filtrat und Rückstand getrennt wird. Man erhält von dem so entstandenen Gesamtvolumen von 120 ccm des Gemenges schnell ungefähr 55 bis 65 ccm eines klaren, farblosen Filtrates, stellt mit einem Pröbchen desselben die Eiweißreaktion an und kann bei deren negativem Ausfall 50 ccm zur eigentlichen Bestimmung verwenden.

Bei der Bestimmung des Zuckers im Plasma lag für uns von vornherein kein zwingender Grund vor, vom üblichen Arbeiten am Meßkolben abzugehen; doch infolge unserer guten Erfahrung bei der Bestimmung des Zuckers im Gesamtblut haben wir auch bei dem Arbeiten mit Plasma ein geringeres Gesamtvolumen in Anwendung gebracht.

5 ccm Plasma werden in ein etwa 100 ccm fassendes hohes Becherglas abpipettiert, worauf aus einem Meßkolben 50 ccm destilliertes, durch einige Tropfen Essigsäure angesäuertes Wasser zugesetzt und dies etwas umgerührt wird. Sodann werden 20 ccm Eisenlösung tropfenweise unter gutem Verrühren zugegeben, kurze Zeit stehen gelassen und schließlich durch tropfenweises Hinzulassen von 5 ccm Phosphatlösung ausgefällt. Läßt man nun ein wenig stehen und saugt dann ab, so erhält man 55 bis 60 ccm klares, farbloses Filtrat, das so gut wie nie die Eiweißreaktion gibt.

Verwenden wir nun zur Bertrandschen Zuckerbestimmung sowohl beim Plasma wie beim Gesamtblut 50 ccm des Filtrates, so stehen uns selbst bei niedrigen Zuckerwerten, wie z. B. 0,06 für Gesamtblut und 0,08 für das Plasma, bei ersterem 3 mg, bei letzterem 2,5 mg zur Reduktion zur Verfügung; es ist also für die Genauigkeit auch ohne den Zusatz einer bekannten Zuckermenge genügend Garantie geboten.

2. Die eigentliche Zuckerbestimmung:

Was die einzelnen Zuckerbestimmungsmethoden anlangt, so stehen uns jetzt in der Literatur auch über die neueren Verfahren schon verschiedene kritische Mitteilungen zur Verfügung; wir wollen uns deshalb hier auf kurze Bemerkungen beschränken.

Um für unsere Untersuchungen das geeignetste Verfahren zu wählen, haben wir uns in die Methoden von Pavy-Sahli,

Bertrand (in der Möckel-Frankschen[1]) Modifikation), Reicher-Stein[2]) und Forschbach-Severin[3]) eingearbeitet.

Das Verfahren nach Pavy-Sahli (Reduktion kochender Fehlingscher Lösung und Lösung des entstehenden Kupferoxyduls durch Ammoniak) ist als genau anerkannt, läßt sich aber für kleinere Blutmengen nicht verwenden und ist deshalb nur zur Kontrolle von uns verwendet worden.

Die Verfahren von Reicher-Stein (colorimetrische Messungen von Furfurolfarbgemischen) und Forschbach-Severin (colorimetrische Modifikation der Bangschen Kupferreduktionsmethode) sind beide von uns mit dem Chromophotometer nach Plesch nachgeprüft worden.

Über das Reicher-Steinsche Verfahren finden sich kritische Bemerkungen bei Forschbach und Severin[3]), ferner bei Schumm und Hegler und anderen. Überall finden sich die Angaben, daß bei dieser Reaktion einerseits die Inkonstanz der Farbgemische, andererseits eine oft vorhandene Ungleichheit im Farbton eine genaue colorimetrische Vergleichung mit der Standardlösung illusorisch machen. Auch wir haben die Methode bald fallen lassen müssen, da sie uns für wissenschaftliche Zwecke aus obigen Gründen unbrauchbar erschien. Wie weit sie sich zu klinischen Zwecken verwerten läßt, wollen wir dahingestellt sein lassen, sind aber der Meinung, daß sie sich hier ebenfalls durch genauere und doch auch nicht schwierigere Methoden ersetzen läßt.

Über die colorimetrische Modifikation der Bangschen Reduktionsmethode von Forschbach und Severin finden wir nun in der Diskussion über „Nephritis und Blutzucker“ zwischen Neubauer und Stilling die Bemerkung des ersteren, daß er die Werte Stillings (der 9 Fälle von Nephritis mit Hilfe des Forschbach-Severinschen Verfahrens auf den Blutzucker untersucht hat) nicht exakt wären, da die colorimetrischen Methoden nicht so genau arbeiteten wie die chemischen.

Geben wir dieses Moment auch zu, da ja bei Verwendung kleinerer Zuckermengen geringe Ablesungsfehler schon Schwankungen des Blutzuckers vortäuschen können, so sind wir auf

---

[1]) l. c.

[2]) Verhandl. d. XXVII. Kongr. f. inn. Med.

[3]) l. c.

Grund unserer Prüfungen doch zu der Überzeugung gelangt, daß man bei genügender Einarbeitung in die Methodik mit Hilfe des Forschbach-Severinschen Verfahrens doch imstande ist, größere Veränderungen des Blutzuckergehaltes oder eine Hyperglykämie mit Bestimmtheit nachzuweisen.

Über das Bertrandsche Verfahren[1]) der Zuckerbestimmung und seine Modifikation von Möckel und Frank liegen reichliche Publikationen vor. Mit ihm ist von E. Frank und seinen Mitarbeitern und anderen mit gutem Erfolg gearbeitet worden. Während man aber der Anwendung des Bertrandschen Verfahrens bei Bestimmung des Plasmazuckers allgemein ein gutes Übereinstimmen der Kontrollen nachrühmt, wenden sich Oppler[2]) und letzthin Schirokauer (s. o.) gegen die Bertrandsche Methodik der Zuckerbestimmung des Gesamtblutes. Nach dem letzteren Autor sollen hier die Kontrollbestimmungen mangelhaft und selten übereinstimmen, und zwar soll dies besonders die Art der Fällung des Kupferoxyduls bedingen, das dabei in einer besonderen Modifikation (in dünnen braunen Lamellen) neben dem gewöhnlichen Niederschlag sich absetzen soll. Das Ausfallen brauner Lamellen ist uns nur äußerst selten aufgefallen (bei sämtlichen Bestimmungen nur ca. 5 mal), und nichts deutete dabei darauf hin, daß diese Erscheinung von Einfluß auf die Genauigkeit der Bestimmung war. Auch Schirokauer teilt mit, daß in einem Falle, wo 2 Kontrollen „einmal übereinstimmten“, in der einen die Lamellen ausgefallen waren, in der anderen nicht.

Ohne uns näher auf diese Erscheinung einlassen zu wollen, glauben wir nicht, daß es sich bei dem Auftreten der braunen Lamellen um eine Modifikation des Kupferoxyduls, sondern um irgendeinen nur im Gesamtblut vorkommenden Stoff handelt, der aber keinen Einfluß auf die Genauigkeit der Reaktion hat.

Was die Übereinstimmung von Kontrollanalysen betrifft, so teilen ja auch Möckel und Frank mit, daß ihr Verfahren — während seiner Ausarbeitung — nicht immer eine Übereinstimmung derselben ergab. Sie führten diese Erscheinung auf eine besonders feine Verteilung des Kupferoxyduls innerhalb

---

[1]) Siehe Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden 2.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 64 u. 75.

der Flüssigkeit zurück, so daß das Asbestfilter nicht imstande wäre, das Cu_2O beim Filtrieren völlig zurückzuhalten. Deshalb rieten sie, sofort nach dem Kochen abzukühlen, um ein Zusammenballen des fein verteilten Kupferoxyduls zu bewirken.

Diese Erklärung veranlaßte uns, statt des empfohlenen Allihn-Asbestfilters den Goochtiegel beim Filtrieren anzuwenden, in dem man im Gegensatz zum Allihn-Röhrchen den aufgegossenen Asbest feststampfen und so die Dichtigkeit des Filters erhöhen kann.

Die Herstellung des Tiegels findet sich in allen Handbüchern der chemischen Arbeitsmethoden genau beschrieben, wir wollen deshalb dem nur einiges hinzufügen. Zur Herstellung der Asbestaufschwemmung benutzten wir nur den besten langfaserigen Asbest (Kahlbaum Ia). Bei Herstellung der unteren Asbestschicht im Tiegel stampften wir zwischen den einzelnen Aufgüssen die Schichten immer zusammen, bis die ganze den Boden des Tiegels bedeckende Asbestschicht eine Höhe von ca. 5 mm erreicht hatte. Dann wurde die Wittsche Filterplatte[1]) aufgelegt und über dieser wieder unter ständigem Saugen die Asbestaufschwemmung aufgegossen und etwas festgedrückt. Bei der obersten Schicht Asbest unterläßt man besser das Festdrücken, um eine Loslösung der ganzen Filterdecke von der Wand des Tiegels zu vermeiden. Im übrigen verfuhren wir bei der Zuckerbestimmung genau nach den Vorschriften der Bertrand-Möckel-Frankschen Methodik.

Nach dem Durchsaugen der Kupferlösung wird der Kolben und Tiegel gut mit Wasser nachgewaschen. Danach ist sowohl der Tiegel von außen wie auch der dazugehörige Glastrichter sorgfältig mit destilliertem Wasser zu reinigen. Ein Nachwaschen des Tiegels mit heißem Wasser ist unserer Meinung nach nicht nötig.

Sind diese Vorbereitungen vorüber, so saugt man 20 ccm der Lösung Bertrand III sehr langsam durch den Asbestfilter und spült Kolben und Tiegel unter weiterem Saugen genau mit der Spritzflasche nach. Dann wird unter Beachtung der nötigen Vorsichtsmaßregeln die Saugpumpe abgestellt, noch einige Kubikzentimeter der Lösung Bertrand III in den Tiegel gegeben, sodann die obere Asbestschicht des Tiegels mit der Spritzflasche aufgewühlt und 2 Minuten stehen gelassen. Darauf wird wieder gesaugt, nachgewaschen, der Tiegel von außen und der Glastrichter in die Analysenflüssigkeit nachgespült und nach Vorschrift mit der Permanganatlösung von halbem Gehalt titriert.

---

[1]) Siehe z. B. Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden 1.

Mehrere von ein und derselben Enteiweißung herrührende Bestimmungen stimmten sehr genau und meistens auf den gleichen Tropfen der Titrationsflüssigkeit überein. Die manchmal vorkommenden geringen Schwankungen glauben wir deshalb auf den Teil der Bestimmung schieben zu müssen, der vor der Filtration liegt und von der Abmessung der 10 ccm Blut bis zur Filtration reicht. Wir sahen uns aus diesem Grunde veranlaßt, bei allen Bestimmungen möglichst gleichmäßig zu verfahren. Deshalb spülten wir z. B. die Pipette stets in gleicher Weise nach, um bei der verschiedenen Viscosität des Blutes von verschiedenen Personen keine Analysenfehler zu begehen; solche kommen allerdings wohl nur bei sehr zuckerreichem Blut ernstlich in Betracht. Ferner verwandten wir auf die Aufrührung des durch Fluornatrium ungerinnbar gemachten und sich oft besonders leicht absetzenden Blutes besondere Sorgfalt. Denn daß das jeweilige Mischungsverhältnis von Plasma und Blutkörperchen bei großer Differenz ihres Zuckergehaltes für manches Auseinanderweichen von Kontrollanalysen verantwortlich zu machen ist, dafür scheint uns zu sprechen, daß gerade bei solchen Fällen sich Abweichungen in dem Zuckergehalt der Gesamtblutkontrollen zeigten, wo Gesamtblutzucker und Plasmazucker sehr different waren. Als Beispiel wollen wir einen Fall anführen, bei dem bei zwei Entnahmen das erstemal

I. für das Plasma . . . 0,210 %,
" " Gesamtblut . 0,184 %,

das zweitemal

II. für das Plasma . . . 0,223 %,
" " Gesamtblut . 0,208 %

an Traubenzucker berechnet wurde.

In diesem Falle zeigten die Kontrollen des Gesamtblutes folgende Werte:

bei I: 0,181 und 0,188 %,
" II: 0,206 " 0,209 %.

Im normalen Blute fanden wir genaue Übereinstimmung in der dritten, oft noch in der vierten Stelle. Als Beispiel seien hier Fälle angeführt, wo wir einmal 10 ccm Gesamtblut nach dem Möckel-Frankschen Verfahren enteiweißten und

auf das Filtrat einengten, weitere 10 ccm mit den oben von uns beschriebenen Abänderungen behandelten. Die Werte stellten sich wie folgt:

	Gesamtblutzucker nach Möckel-Frank %	Gesamtblutzucker nach unserer Methodik %
1. Pat. G. (ger. Fieber) . .	0,0926	0,0924
2. „ U. (gravid) . . .	0,0618	0,0622
3. „ Sp. (Ca. pancreat.) .	0,1068	0,1068

Ferner ein Reihenversuch bei einer Patientin (leichter Diabetes, 4 Blutentnahmen innerhalb 7 Stunden nach Einnahme von 150 g rohem Fleisch):

Gesamtblut			Plasma		
	Titer	Zucker %		Titer	Zucker %
1.	2,1	0,2156	1.	2,425	0,247
2.	2,09	0,2145	2.	2,4	0,244
3.	2,125	0,2178	3.	2,425	0,247
4.	2,1	0,2156	4.	2,425	0,247

Ein ähnlicher Reihenversuch beim Hund aus dem Beginn unserer Untersuchungen und bei noch nicht veränderter Technik wies für den Zuckergehalt des Gesamtblutes die folgenden Resultate auf:

1. 0,126%
2. 0,120%
3. 0,118%
4. 0,121%

In den Fällen, wo wir den Zucker im Plasma und Gesamtblut nebeneinander bestimmten, haben wir auch den Zuckergehalt der Blutkörperchen berechnet. Wir haben dabei, um in bezug auf die Volumenbeziehung der Blutkörperchen zum Plasma uns vor falschen Schlüssen zu bewahren und einen gewissen Anhalt bei groben Veränderungen des Verhältnisses des Blutkörperchen- zum Plasmavolumen zu haben, einen kleinen Teil des durch Fluornatrium ungerinnbar gemachten Blutes im graduierten Zentrifugenröhrchen stets genau 1 Stunde mit Hilfe einer Zentrifuge von hoher Tourenzahl zentrifugiert, die Mengenverhältnisse von Plasma und Blut-

körperchen abgelesen und den Plasmagehalt des Blutes in Prozent danach berechnet. Hiernach konnten wir dann den Zuckergehalt der Blutkörperchen durch Rechnung finden.

Wir sind uns bewußt, daß eine derartige Methode der Bestimmung des Blutkörperchen-Plasmaverhältnisses nicht genaue, sondern nur approximative Werte liefert. Wir haben deswegen nur dann aus den so erhaltenen Zahlen Schlüsse gezogen, wenn deutliche Verschiebungen in den Verhältnissen des Blutkörperchen- und Plasmavolumens zu konstatieren waren.

Bezüglich der Technik der Blutentnahme sei hier noch bemerkt, daß wir das Blut stets aus der gestauten Vena mediana cubiti mittels einer sterilen Nadel entnahmen. Das Blut floß direkt in ein vorher gut gereinigtes und sterilisiertes Zentrifugiergläschen, in dem sich eine kleine Messerspitze voll Fluornatrium befand. Durch sofortiges Verrühren des ausfließenden Blutes mit dem Fluornatrium durch einen Glasstab wurde die Gerinnung verhindert, und das Blut wurde dann frühestens $^1/_4$ Stunde später zur Bestimmung des Zuckers enteiweißt.

Zur Physiologie der Schilddrüse: Gehalt an Phosphor, Stickstoff und Lipoiden bei thyreoidektomierten Tieren.

Von

A. S. Juschtschenko.

(Aus dem biochemischen Laboratorium des Instituts für experimentelle Medizin in St. Petersburg.)

(Eingegangen am 23. November 1912.)

Der Erforschung der Schilddrüse, resp. des thyreoparathyreoiden Apparates ist eine umfangreiche Literatur gewidmet. Diese bezieht sich auf Anatomie, Physiologie, Pathologie und klinische Untersuchungen dieser Drüse oder richtiger ausgedrückt dieser sowohl anatomisch wie physiologisch in enger Beziehung zueinander stehenden Drüsen. Die Frage über die Funktion des parathyreoiden Apparates beschäftigt Physiologen und Biochemiker und noch mehr die Vertreter verschiedener praktischer Disziplinen der Medizin, besonders Neuropathologen und Psychiater. Die Erforschung dieses wichtigen Apparates erfolgte und erfolgt noch jetzt von den verschiedensten Seiten her. Lassen wir die verschiedenartigen klinischen Untersuchungen beiseite, so muß bemerkt werden, daß die Physiologie viel Mühe darangewandt hat, um die Beziehungen zwischen der Funktion der Schilddrüse und der parathyreoiden Drüsen einerseits und anderen Organen, speziell den Drüsen mit innerer Sekretion andrerseits festzustellen. Eine ganze Reihe von Untersuchungen sind der Chemie des parathyreoiden Apparates gewidmet, ferner wurden der Lungen- und Nierenstoffwechsel im allgemeinen, ebenso wie die verschiedenen Bestandteile des Stoffwechsels im speziellen geprüft usf. In neuester Zeit sind Arbeiten erschienen, die auf den Zusammenhang zwischen Fermentation und Immunitätsprozessen und der Funktion der Schilddrüse hinweisen. Wir haben nicht die Absicht, an dieser Stelle auf die Darlegung

der Literatur dieser Frage einzugehen, da dieselbe in einigen Journalartikeln wie auch in einzelnen speziell der Erforschung des parathyreoiden Apparates gewidmeten Arbeiten zu finden ist. Einige Literaturangaben sind auch in meinen früheren Arbeiten gemacht.

Zahlreiche Untersuchungen sind der Frage über den Einfluß der Schilddrüse auf den Stoffwechsel des Organismus überhaupt und den Umsatz des Stickstoffes und Phosphors im speziellen gewidmet. Die Untersuchungen, die sich auf den Stoffwechsel bei Tieren, die zuvor ihres parathyreoiden Apparates beraubt wurden, beziehen, sind ebenso zahlreich wie widerspruchsvoll. Die Erklärung dieses Umstandes liegt darin, daß die Experimente an verschiedenen Tieren ausgeführt wurden; die physiologische Bedeutung der Schilddrüse ist aber eine sehr verschiedene bei Pflanzen- und Fleischfressern. Vieles hängt gleichfalls von Ernährung, Alter, Zustand der Wunde, Vorhandensein akzessorischer Drüsen usw. ab. Eine besondere Berücksichtigung verdienen Krampfanfälle, die den Stoffwechsel sogar bei solchen Tieren erhöhen, bei denen er vorher herabgesetzt war. Im allgemeinen stimmt die Mehrzahl der Untersuchungen darin überein, daß bei thyreoidektomierten Tieren sowohl Gaswechsel, wie Umsatz der Kohlenhydrate, Fette, der eiweißhaltigen und anorganischen Stoffe herabgesetzt sind. Was speziell den Stickstoff anbetrifft, so fanden viele bald nach der Thyreoidektomie eine vermehrte Ausscheidung desselben durch den Harn; die Menge des während der gleichen Zeit ausgeschiedenen Phosphors sank dagegen gewöhnlich, und die das Verhältnis zwischen Phosphor und Stickstoff ausdrückende Zahl verkleinerte sich. Für die Lösung einiger den Stoffwechsel betreffenden Fragen bieten folgende Untersuchungen ein gewisses Interesse: die Bestimmung des N und P in Organen und Geweben bei Tieren, die ihres parathyreoiden Apparates beraubt waren, andrerseits bei hyperthyreoidierten Tieren, ferner die gleichen Untersuchungen an Organen gesunder. Ferner ist die Bedeutung der Schilddrüse für die fermentativen und Immunitätsprozesse bekannt, ebenso wie die Rolle, die die Lipoide in diesen biochemischen Prozessen spielen. Es erscheint nun von Interesse, zu erforschen, welchen Einfluß die Parathyreoidektomie auf den Lipoidgehalt der Gewebe ausübt.

Vorliegende Arbeit beschäftigt sich gerade mit der Erforschung der zwei genannten Fragen. Es werden dabei auch einige andere Fragen gestreift, für deren Lösung die von mir ausgeführten Untersuchungen nicht genügen. Außerdem bestimmten wir noch den Gehalt an Purinbasen in den Organen parathyreoidektomierter Tiere und führten mehrere Bestimmungen des Gesamtphosphors und Stickstoffes und einiger anderer stickstoffhaltiger Bestandteile des Harnes aus. Da diese Untersuchungen in Zusammenhang mit der uns gestellten Aufgabe stehen, so werden einige davon am Schluß dieser Arbeit angeführt.

Für die Untersuchungen wählten wir Hündchen oder junge Hunde von einem Wurf, die unter gleichen Bedingungen lebten und die gleiche Nahrung: Weißbrot, Milch und Wasser erhielten. Die Organe, ebenso wie die beim Zentrifugieren erhaltenen Blutkörperchen und das Serum wurden bei einer Temperatur von nicht über 30° im starken Luftstrom eines elektrischen Ventilators getrocknet und darauf in verschlossenen Gefäßen aufbewahrt. Vor dem Gebrauch wurden die Gewebe verrieben und im Verlauf von 24 Stunden im Thermostaten bei einer Temperatur von 65° getrocknet, darauf kamen sie für 2 bis 3 Tage in den Exsiccator (über Schwefelsäure) und wurden dann in den für die Untersuchung erforderlichen Mengen abgewogen.

Für die Bestimmung des Gesamtphosphors und Stickstoffes wurden 0,2 bis 0,3 g verwendet, für die Bestimmung des anorganischen Phosphors 1,0 bis 2,0 g. Der Gesamtphosphor wurde nach Neumann, der anorganische nach Stutzer, der organische P durch einfache Berechnung bestimmt. Die Bestimmung des Stickstoffes erfolgte nach Kjeldahl. Für die Extraktion der Lipoide verwendeten wir ebenfalls getrocknete Organe in verschiedenen Mengen, unter Berücksichtigung der Quantität des zur Verfügung stehenden Materials: z. B. Milz 2,0 bis 3,0, Gehirn 10,0 bis 15,0, Leber 40,0 bis 50,0 usw. Die Extraktion erfolgte in einem besonderen Apparat, bestehend aus einer Reihe von Kolben in einem kupfernen mit Wasser gefüllten Kasten. Die untere Fläche des Kastens war durch ein Drahtnetz geschützt und wurde durch einen Gasbrenner erhitzt. Durch die Pfropfen der Kolben führten lange gebogene Glasröhren in einen Kühlapparat, bestehend aus einem geschlossenen Kasten mit beständig frisch zufließendem kaltem Wasser.

Bei der Extraktion der Lipoide bedienten wir uns einer Methode, die, eine Vereinfachung der bekannten Methode von Fränkel darstellend, seit langem in unserem Laboratorinm gebräuchlich ist. Vorerst wird die Substanz während der erforderlichen Zeit (5 bis 8 Stunden) mit heißem, 2 bis 3 mal gewechseltem Aceton extrahiert. Darauf mit heißem Petroleumäther, der gleichfalls nicht weniger als 2 mal gewechselt wurde. Zuletzt 3 mal mit Alkohol extrahiert. Die Aceton-, Äther- und Spiritusfraktionen wurden

eingedickt, in kleine abgewogene Gläschen gebracht und im Thermostaten bei 65° während nicht weniger als 24 Stunden getrocknet. Darauf wurden die Lipoide in den Exsiccator gebracht und gewogen. Die Berechnung erfolgte auf 100 g der für die Extraktion verwendeten Substanz. Die auf diese Weise gewonnenen Lipoidverbindungen verschiedener Organe wurden darauf auf ihren Gehalt an Phosphor und Stickstoff untersucht. Eine detailliertere Charakterisierung der Lipoide verschiedener Fraktionen wurde bis jetzt noch nicht ausgeführt. Im ganzen kann man annehmen, daß durch das Aceton alle eigentlichen Fette, Cholesterine und ein kleiner Teil der Phosphatide extrahiert wird, außerdem vielleicht Spuren des anorganischen Phosphors. Aus dem Gehalt an P und N, den die Lipoidverbindungen dieser Fraktion aufweisen, kann bis zu einem gewissen Grade auf die Menge der in das Aceton übergehenden Phosphatide geschlossen werden. In der Ätherfraktion wurden vorzugsweise freie Phosphatide vorgefunden, während die gebundenen in die Alkoholfraktion übergingen.

An dieser Stelle sei bemerkt, daß bei einem gesunden und zwei thyreoidektomierten Hunden geringe Quantitäten Gehirn (2,0 bis 2,5 g) auf ihren Lipoidgehalt nach Bang-Erlandsen untersucht wurden: es erfolgte zuerst eine anhaltende Extraktion mit kaltem Äther und dann mit heißem Alkohol. Dabei zeigte sich, daß die Verteilung der Lipoide im Gehirn auch bei dieser Art der Untersuchung denselben Charakter aufwies wie bei Anwendung der oben geschilderten Modifikation der Fränkelschen Methode.

Die Bestimmung der Purinbasen erfolgte sowohl an Extrakten aus getrockneten Organen, wie am Urin nach Krüger und Schmidt. Der Gesamtphosphor im Urin wurde nach Neumann, der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt, der Harnstoff meist nach Borodin und zuweilen nach Mörner-Siöqvist und Folin, das Ammoniak nach Nencki und Salesky. Die Bestimmung des Kreatinins erfolgte nach Johnsson, die der Aminosäuren nach der Formolmethode von Henriques und Sörensen nach vorhergehender Fällung des Urins mittels Bariumoxyd und Chlorbarium.

Phosphorverteilung in den Organen.

Wir beginnen mit den Untersuchungen der verschiedenen Phosphorarten in getrockneten Organen und Geweben von zwei gesunden und zwei thyreoidektomierten Hündchen eines Wurfes, die im Laboratorium zur Welt kamen und unter gleichen Bedingungen lebten. Während der Experimente erhielten sie alle nur ein halbes Pfund Weißbrot, eine halbe Flasche Milch und Wasser.

Hund Nr. 1. 9. April 1910. Alter 2 Monate 4 Tage. Gewicht 3800 g. Temp. 39°. Parathyreoidektomie. Bald traten Krampfanfälle und andere Erscheinungen von Athyreoidismus auf, dann begann der Zustand des Hündchens sich zu bessern, bis es am 5. Mai durch Verbluten aus der Art. carotis getötet wurde. Bei der Autopsie wurde auf der rechten Seite ein kleines Stückchen Schilddrüsengewebe vorgefunden.

Hund Nr. 2. 8. April. Alter 2 Monate 3 Tage. Gewicht 3950 g. Temp. 38,5°. Tod durch Verbluten.

Hund Nr. 7. 8. Mai. Alter 3 Monate 3 Tage. Gewicht 5075 g. Temp. 38,4°. Rechtsseitige Parathyreoidektomie. 13. Mai. Gewicht 5900 g. Temp. 38,4°. Linksseitige Parathyreoidektomie. Bald traten schwere thyreoprive Erscheinungen auf. Unter für das Leben des Hündchens bedrohlichen Erscheinungen wurde dasselbe am 18. Mai durch Aderlaß getötet, das Gewicht betrug 5950 g, die Temperatur 37,2°.

Hund Nr. 8. 12. Mai. Alter 3 Monate 7 Tage. Gewicht 5300 g. Temp. 38,8°. Tod durch Verbluten.

In folgender Tabelle sind die einem Gramm Trockensubstanz entsprechenden Mengen P_2O_5 in Milligramm angegeben.

Tabelle I.

	N	Gehirn	Herz	Leber	Nieren	Serum	Blutkörper
Gesamtphosphor . . .	2	35,6	24,1	28,6	22,8	8,9	6,5
	1	34,6	24,0	23,7	24,2	10,4	7,1
	8	36,8	25,1	29,0	23,5	9,5	—
	7	34,3	20,3	22,8	24,1	10,8	—
Anorganischer Phosphor	2	13,9	8,3	9,6	11,3	2,4	2,4
	1	15,8	10,7	8,7	10,7	2,3	2,0
	8	13,6	8,5	8,4	10,5	2,2	—
	7	15,2	9,1	9,2	11,4	2,2	—
Organischer Phosphor .	2	21,7	15,8	19,0	11,5	6,5	4,1
	1	18,8	13,3	15,0	13,4	8,1	5,1
	8	23,2	16,6	20,6	13,0	7,3	—
	7	19,1	11,2	13,6	12,7	8,6	—

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß die Menge des Gesamtphosphors im Gehirn thyreoidektomierter Tiere geringer ist als bei gesunden Tieren. Noch demonstrativer erscheint die Verminderung des organischen Phosphors. Im Gegensatz dazu ist die Menge des anorganischen Phosphors im Gehirn thyreoidektomierter Tiere vermehrt. Beinahe die gleichen Angaben erhielten wir für die Verteilung des Phosphors in Herz und Leber. Bezüglich der Nieren ergaben die Untersuchungen etwas abweichende Resultate: in beiden Fällen erwies sich die Menge des Gesamtphosphors bei thyreoidektomierten Tieren nicht vermindert wie in Gehirn, Herz und Leber, sondern etwas vermehrt; der Gehalt an organischem und anorganischem Phosphor erschien in einem Falle vermehrt, im anderen vermindert. Die Untersuchung des Serums und der Formelemente des Blutes ergab eindeutige Resultate: die Menge des organischen

und des Gesamtphosphors bei thyreoidektomierten Tieren übertraf die gleichen Werte bei gesunden Tieren; die Menge des anorganischen Phosphors war wenig verändert oder sogar etwas geringer als bei gesunden.

Diese Daten erschienen interessant, waren aber nicht zahlreich genug und bedurften der Ergänzung.

Bald bot sich Gelegenheit dazu, da mir 6 Hündchen von einem Wurf zur Verfügung gestellt wurden; sämtliche waren weiblichen Geschlechts und glichen einander sogar in ihrem Aussehen. Sie kamen anfangs August 1911 zur Welt und wurden von der Mutter genährt. Vom Oktober an lebten sie von derselben getrennt und nährten sich von Haferschleim mit Pferdefleisch und nicht selten auch von rohem Fleisch. Während einer Woche vor Beginn der Versuche, das heißt während der ganzen Zeit ihres Aufenthaltes im Käfig, erhielten sie täglich 1 Pfund Weißbrot, eine halbe Flasche Milch und Wasser. Bei einigen derselben wurde der Harn untersucht, die diesbezüglichen Angaben sind weiter unten angeführt. Die gesunden Tiere hungerten vor dem Tode (durch Verbluten).

Hund Nr. 1. 25. Nov. Alter ungefähr 4 Monate. Gewicht 9800 g. Temp. 38,3°. Parathyreoidektomie. Bald traten schwere thyreoprive Erscheinungen wie: Zittern, Spannung der Muskeln, Unbeweglichkeit, Krämpfe usw. auf. Das Leben wurde durch Einführung physiologischer Kochsalzlösung per Klysma und subcutan unterhalten. Die Temperatur sank bis 37,8°, und am 2. Dez. ging das Tier zugrunde. Organe und Blut (aus Herz und großen Gefäßen) wurden 2 Stunden nach dem Tode entnommen.

Hund Nr. 2. 26. Nov. Alter ungefähr 4 Monate. Gewicht 9150 g. Temp. 38,4°. Doppelseitige Parathyreoidektomie. Tod nach 55 Stunden nach einer Reihe von Krampfanfällen. Die Organe wurden 7 bis 8 Stunden nach dem Tode entnommen.

Hund Nr. 3. Alter 4 Monate und 1 Woche. Gewicht 9550 g. Temp. 38,5°. Tod durch Verbluten.

Hund Nr. 4. 8. Februar 1912. Alter 6 Monate und 2 Wochen. Gewicht 15500 g. Temp. 38,9°. Linksseitige Parathyreoidektomie, auf der rechten Seite wurden alle zur Schilddrüse führenden Gefäße unterbunden. Bald traten einige Erscheinungen von Schilddrüsenmangel auf, dann, als das Hündchen anfing sich zu erholen, wurde am 20. Febr. bei einem Gewicht von 12375 g und einer Temp. von 38,2° die linksseitige Parathyreoidektomie ausgeführt, wobei starke Verwachsungen der Schilddrüse mit dem umgebenden Gewebe konstatiert wurden. Bald nach der Operation bildete sich auf der linken Seite des Halses eine fluktuierende Geschwulst bei einer Temp. von 38,3°; ein Teil der Nähte wurde entfernt und ein serumähnlicher Inhalt entleert, die Höhle wurde mit Jod ausgepinselt und tamponiert. Am 22. Febr. traten schwere Krämpfe auf, das Hündchen fraß sehr wenig. Ein interessantes, von uns schon früher be-

obachtetes Symptom, nämlich Gelenkschwellungen an den Füßen, namentlich den vorderen, trat in diesem Falle besonders deutlich hervor. Ungeachtet aller angewandten Maßnahmen nahmen die auf Schilddrüsenmangel beruhenden Erscheinungen zu, und das Tier ging sichtlich zugrunde. Am 24. Febr. wurde es bei einem Gewicht von 11500 g und 36,5° Körpertemperatur durch Aderlaß aus der Art. carotis getötet. Die Innenfläche der geschwollenen Gelenke war mit dickflüssigem, trübem Inhalt gefüllt.

Hund Nr. 5. Alter $6^1/_2$ Monate. Getötet durch Verbluten, als das Gewicht infolge von Diät und Hungern von 16950 g auf 15100 g gesunken war.

Hund Nr. 6. Alter 7 Monate. Gewicht 17400 g. Temp. 39°. Während 2 Tagen täglich per os 0,3 Thyreoidin Merck, während 2 Tagen je 0,6, während 2 Tagen je 1,0 des gleichen Thyreoidins und 0,1 getrockneter Hundeschilddrüse täglich. Danach betrug das Gewicht 15 kg und die Körpertemperatur 39,7°. Es wurden darauf noch während 2 Tagen per os 2,0 Thyreoidin gegeben, wonach Diarrhöen eintraten. Gewicht 14100 g. Temp. 39,8°. Getötet durch Verbluten. Das Tier hatte während 8 Tagen ungefähr 8 g Thyreoidin Merck erhalten.

Tabelle II.

	N	Gehirn	Muskeln	Herz	Leber	Nieren	Milz	Serum
Gesamtphosphor	2	38,3	23,7	23,2	29,2	28,5	—	7,6
	3	37,4	—	—	26,6	24,1	—	—
	1	33,2	20,7	23,0	29,0	31,0	—	9,3
	5	37,9	24,3	24,7	29,5	26,0	24,7	7,5
	4	33,0	24,1	22,2	31,1	29,8	22,2	8,6
Anorganischer Phosphor	3	12,7	11,2	9,4	10,5	8,5	—	2,0
	2	12,4	—	—	8,9	9,1	—	—
	1	13,1	8,8	9,8	11,0	8,9	—	1,9
	5	9,9	12,6	9,8	9,8	9,3	8,9	2,3
	4	10,2	11,4	11,0	10,8	10,9	8,8	2,2
Organischer Posphor	3	25,6	12,5	13,8	18,7	20,0	—	5,6
	2	25,2	—	—	17,7	15,0	—	—
	1	20,1	10,9	13,2	18,0	22,1	—	7,4
	5	28,0	11,7	14,9	19,7	16,7	15,8	5,3
	4	22,8	12,7	11,2	20,3	18,9	13,4	6,4

Aus dem Studium dieser Tabelle ersehen wir, daß der Gehalt an verschiedenen Phosphorarten in den getrockneten Geweben dieser zweiten Reihe von Versuchstieren in weitgehendem Maße mit den Angaben der Tabelle I übereinstimmt.

Im Gehirn thyreoidektomierter Tiere ist der Gehalt an organischem und Gesamtphosphor deutlich herabgesetzt, der Gehalt an anorganischem Phosphor ist dagegen im Vergleich

zum gesunden Tiere leicht vermehrt. Das gleiche Bild, nur etwas schwächer ausgesprochen, wird bei der Untersuchung des Herzens beobachtet.

Was die Muskeln anbetrifft, so sind die Resultate unbestimmt. In den Muskeln gesunder Tiere ist der Gehalt an Gesamtphosphor größer als bei thyreoidektomierten; der Gehalt an organischem Phosphor aber ist im Falle Nr. 3 größer als bei Nr. 1, und bei Nr. 5 kleiner als bei Nr. 4. Die anorganische Phosphormenge ist größer in den Muskeln gesunder als bei kranken Tieren.

Die Untersuchung der Leber ergab gleichfalls keine ganz eindeutigen Resultate: Der Gehalt an organischem und Gesamtphosphor war bei Nr. 3 größer als bei Nr. 1, bei Nr. 5 und Nr. 4 dagegen war es umgekehrt. Der Gehalt an anorganischem Phosphor in der Leber kranker Tiere war größer als bei gesunden. Die Phosphorverteilung in der Milz entsprach derjenigen des Gehirns. Die Verteilung der verschiedenen Phosphorarten in den Nieren erschien eindeutig mit Ausnahme des Falles Nr. 2. Der Gehalt an organischem, anorganischem und Gesamtphosphor war bei kranken Tieren vermehrt. Bestimmte und der Tabelle I entsprechende Resultate wurden auch bei der Untersuchung des Serums gefunden: bei thyreoidektomierten Tieren waren der organische und der Gesamtphosphor vermehrt, der anorganische dagegen eher vermindert. Bei dem Hunde Nr. 2 erhielten wir im allgemeinen etwas andere Resultate als bei Nr. 1 und Nr. 4. Es darf nicht vergessen werden, daß der Hund Nr. 2 55 Stunden nach der Operation unter Krämpfen einging und die nicht ausgebluteten Organe erst 8 Stunden nach dem Tode entnommen wurden.

Resümieren wir die Daten beider Tabellen, so ergibt sich, daß der Gehalt an organischem und Gesamtphosphor in Gehirn, Herz und Milz aller thyreoidektomierter Tiere mehr oder weniger vermindert, der anorganische Phosphor dagegen im Vergleich mit denselben Organen gesunder Tiere meist vermehrt ist. Hinsichtlich der Leber gilt beinahe das gleiche, während die auf die Muskeln bezüglichen Angaben unbestimmt erscheinen. In den Nieren ist die Phosphorverteilung im Vergleich zu den bisher genannten Organen eine fast gerade entgegengesetzte: bei den thyreoidektomierten Tieren ist in den meisten Fällen

der Gehalt an organischem und Gesamtphosphor und häufig auch an anorganischem Phosphor vermehrt. Im Serum thyreoidektomierter Tiere erschien der Gehalt an organischem und Gesamtphosphor erhöht, während der anorganische gewöhnlich in geringeren Mengen vorhanden war als bei gesunden. Es unterliegt folglich keinem Zweifel, daß die Thyreoidektomie bei Hunden Störungen in der Verteilung der verschiedenen Phosphorarten in Organen und Geweben hervorruft.

In der nun folgenden Tabelle III ist der in 1 g Gewebsrückstand (nach Extraktion aller Lipoidverbindungen) enthaltene Phosphor in Milligramm angegeben. Es wurde nur der Gesamtphosphor bestimmt, während die Bestimmung des anorganischen Phosphors leider unterblieb. Andernfalls wären die Resultate wahrscheinlich noch interessanter.

Tabelle III.

	N	Gehirn	Muskeln	Herz	Leber	Nieren	Milz	Serum
Gesamtphosphor .	3	20,6	20,9	19,3	21,5	20,9	—	5,7
	2	—	18,9	—	20,9	19,8	—	—
	1	20,9	20,5	19,5	21,1	21,5	—	7,7
	5	20,9	20,5	19,6	21,1	19,8	21,5	5,4
	4	21,4	18,8	19,6	21,8	21,6	21,0	6,3

Vergleichen wir die Daten dieser Tabelle mit den entsprechenden der Tabelle II, so sehen wir, daß der Gehalt an Gesamtphosphor in allen ihres Lipoidgehaltes beraubten Geweben relativ kleiner ist als in den unveränderten Organen. Die bedeutendste Verringerung betrifft das Gehirn, dann folgen Leber und Nieren.

In der Tabelle III fällt vor allem die Tatsache auf, daß der Gehalt an Gesamtphosphor in lipoidfreiem Gewebe bei vielen Organen ein beinahe identischer ist, während die Werte bei unveränderten getrockneten Organen sehr verschiedene waren. Besonders bemerkenswert erscheinen Gehirn, Leber, Nieren und Milz; der mittlere Phosphorgehalt derselben beträgt 21,2 mg auf 1,0 g bei Schwankungen von 20,6 bis 21,8. Ähnlich sind auch die Zahlen, die sich auf Herz und sogar Muskeln beziehen.

Diese Tatsache erscheint von Interesse und verdient weitere Erforschung. Die aus unseren Tabellen zu ersehenden Schwankungen können abhängen: von ungleichem Gehalt an (von uns nicht bestimmten) anorganischem Phosphor in den extrahierten Organen und von eventuellen Fehlern bei der Untersuchung. Im Falle, daß sich die genannten Beobachtungen bei sorgfältigeren Untersuchungen bestätigen, könnte man annehmen, daß der bewegliche labile Phosphor je nach der Funktion des Organes in verschiedenen Mengen vorhanden ist, und zwar in Form von Lipoiden und lipoiden Verbindungen, und durch entsprechende Solvenzien extrahiert wird. Der übrigbleibende organische Phosphor bildet dagegen einen stabilen Grundbestandteil der Zelle und ist auf die verschiedenen Organe in annähernd gleichen, nicht leicht zu modifizierenden Mengen verteilt. Die sichere Feststellung dieser Annahme erscheint von ungeheurem biologischem Interesse.

Verteilung des Stickstoffes in den Organen.

In folgender Tabelle IV sind die in 1 g getrockneten Gewebes bei gesunden und thyreoidektomierten Tieren enthaltenen Stickstoffmengen in Milligramm angegeben. In der ersten Hälfte derselben sind die bei der Untersuchung unveränderter Organe gewonnenen Daten angeführt, in der zweiten die auf die Untersuchung der von Lipoiden befreiten Organe bezüglichen.

Tabelle IV.

	N	Gehirn	Muskeln	Herz	Leber	Nieren	Milz	Serum
Stickstoff unveränderter Organe	3	80	140	120	122	134	—	109
	1	83	150	128	129	129	—	108
	5	82	119	122	121	118	124	113
	4	83	130	124	124	116	125	109
Stickstoff lipoidfreier Organe	3	93	149	135	134	140	—	119
	1	110	145	133	145	143	—	112
	5	130	144	133	125	126	129	113
	4	132	141	130	126	127	130	110

Aus dem ersten Teile dieser Tabelle ersehen wir, daß bei thyreoidektomierten Tieren die Menge des Gesamtstickstoffes in den meisten Organen im Vergleich zum gesunden Tiere vermehrt ist. Das gilt für Gehirn, Leber, Muskeln, Herz und

Milz. In Nieren und Serum wurden die entgegengesetzten Erscheinungen beobachtet: bei thyreoidektomierten Tieren wurde in denselben etwas weniger Stickstoff nachgewiesen als bei gesunden. Es sei daran erinnert, daß auch die Phosphorverteilung in Serum und Nieren eine andere war als in anderen Organen.

Es ist demnach evident, daß die Thyreoidektomie bei Hunden auch die Verteilung des Stickstoffes in deren Organen beeinflußt, wobei die Veränderungen wenigstens in bezug auf einige Organe der Verteilung des Phosphors entgegengesetzt sind.

Beim Vergleiche beider Hälften der Tabelle IV sehen wir, daß der Stickstoffgehalt in den von Lipoiden befreiten Organen vermehrt ist im Vergleich zu unversehrten Geweben. Auch diese Erscheinung steht im Gegensatz zu den gleichen Angaben bezüglich des Phosphors.

Verteilung von Phosphor und Stickstoff beim hyperthyreoidierten Tiere.

Bis jetzt studierten wir den Einfluß, den die Entfernung der Schilddrüse auf den Phosphor- und Stickstoffgehalt verschiedener Organe ausübt. Die folgende Tabelle zeigt die gleichen Untersuchungen an dem einer akuten Hyperthyreoidierung unterworfenen Hündchen Nr. 6 und zum Vergleich damit die Angaben für das gleichaltrige gesunde Hündchen Nr. 5.

Tabelle V.

	N	Gehirn	Muskeln	Herz	Leber	Nieren	Milz	Serum
Gesamtphosphor	5	37,9	24,3	24,7	29,5	26,0	24,7	7,5
	6	34,3	19,5	23,7	31,7	26,7	26,5	9,4
Anorganischer Phosphor	5	9,9	12,6	9,8	9,8	9,3	8,9	2,3
	6	9,1	10,9	9,4	9,1	8,2	8,9	1,9
Organischer Phosphor	5	28,0	11,7	14,9	19,7	16,7	15,8	5,3
	6	25,2	8,6	14,3	22,6	18,5	17,6	7,5
Gesamtphosphor lipoidfreier Organe	5	20,9	20,4	19,8	21,1	19,8	21,5	5,4
	6	20,9	20,9	21,6	22,0	21,5	21,9	4,4
Stickstoff unveränderter Organe	5	82	119	122	121	118	124	113
	6	82	108	119	118	114	119	111
Stickstoff lipoidfreier Organe	5	130	144	133	125	126	129	113
	6	125	140	128	117	127	116	110

Wir sehen, daß der Gehalt an organischem und Gesamtphosphor in Gehirn, Muskeln und Herz des hyperthyreoidierten Tieres vermindert ist; in Leber, Nieren, Milz und Serum wird dagegen im Vergleich zum gesunden Tiere eine Vermehrung konstatiert. Die Menge des anorganischen Phosphors war in allen Geweben des Falles Nr. 6 geringer als bei Nr. 5, eine Tatsache, die beinahe in vollem Gegensatz zu den Erscheinungen des Athyreoidismus steht. Die Mengen des Gesamtphosphors in den verschiedenen von Lipoiden befreiten Organen des Hundes Nr. 6 sind annähernd die gleichen. Im Vergleich mit den entsprechenden, auf den Fall Nr. 5 bezüglichen Angaben erscheint die Phosphormenge in den Organen von Nr. 6 im ganzen etwas vermehrt, im Serum dagegen vermindert. Der Stickstoffgehalt ist sowohl in unveränderten wie lipoidfreien Organen des hyperthyreoidierten Tieres meist geringer als bei dem gesunden Tiere Nr. 5. Es sei daran erinnert, daß beim Athyreoidismus die Stickstoffmenge in den meisten Organen vermehrt erscheint.

Eine Beobachtung gestattet selbstverständlich noch keine bestimmten Schlußfolgerungen, es scheint indessen, daß der Hyperthyreoidismus auch Störungen in der Phosphor- und Stickstoffverteilung in den Geweben zur Folge hat, wobei diese Störungen in einigen Beziehungen den beim Athyreoidismus beobachteten Erscheinungen entgegengesetzt erscheinen.

Lipoidgehalt in den Organen athyreoidierter Tiere.

In der umstehenden Tabelle VI sind die Untersuchungen angeführt, welche sich auf den Lipoidgehalt der Organe und des Serums der Tiere aus der zweiten Gruppe beziehen. Die Zahlen dieser Tabelle bezeichnen die in 100 g Trockensubstanz enthaltene Lipoidmenge in Gramm.

An dieser Tabelle ist ersichtlich, daß die Gesamtmenge der Lipoide in den Organen thyreoidektomierter Tiere relativ niedriger ist als beim gesunden. Diese Tatsache ist als unzweifelhaft zu betrachten. Die stärkste Verminderung der Lipoide wird in Herz, Muskeln und Gehirn beobachtet. Im Gegensatz zu den Organen enthält das Serum thyreoidektomierter Tiere mehr Lipoide als dasjenige gesunder. Wenden wir uns nun zu den verschiedenen Fraktionen der Lipoide, so

Tabelle VI.

	N	Gehirn	Muskeln	Herz	Leber	Nieren	Milz	Serum
Alle Lipoide	3	58,69	14,12	20,02	15,49	24,07	—	10,70
	2	54,46	12,16	—	12,29	21,49	—	—
	1	44,07	9,28	16,00	13,08	22,97	—	12,48
	5	58,49	16,70	20,30	14,44	23,23	16,14	11,66
	4	50,88	11,48	16,60	14,30	19,46	14,55	15,22
Acetonfraktion	3	17,12	7,72	10,67	4,91	10,50	—	0,54
	2	15,24	6,40	—	3,54	12,07	—	—
	1	14,53	4,06	5,74	5,15	8,07	—	1,28
	5	15,59	8,86	10,25	5,88	10,79	5,41	0,48
	4	14,14	4,89	7,24	6,47	7,21	5,17	2,72
Ätherfraktion	3	23,59	1,14	2,21	3,10	3,50	—	0,34
	2	22,10	1,46	—	2,38	2,79	—	—
	1	18,04	1,02	2,66	2,74	4,07	—	0,6
	5	28,60	1,66	3,93	2,53	4,14	3,88	0,3
	4	25,09	1,12	2,70	2,15	3,37	2,45	0,2
Alkoholfraktion	3	17,62	5,26	6,44	7,48	10,07	—	9,82
	2	17,12	4,30	—	6,37	—	—	—
	1	14,50	4,20	7,50	5,19	10,83	—	10,6
	5	14,30	5,55	6,15	6,23	9,20	6,85	10,9
	4	11,64	5,47	6,66	5,70	9,38	6,93	11,3

erweist sich, daß die Lipoide der Acetonfraktion in Herzen, Muskel und Gehirn vermindert sind; das gleiche gilt auch für die Nieren bei Berücksichtigung der Eigentümlichkeiten des Falles Nr. 2. Hinsichtlich der Leber erhielten wir einigermaßen abweichende Resultate: im Falle Nr. 2 war der Lipoidgehalt vermindert, in den Fällen Nr. 1 und 4 war er im Vergleich zu Nr. 3 und 5 vermindert. Im Serum thyreoidektomierter Tiere ist die Lipoidmenge in der Acetonfraktion deutlich vermehrt. Die Ätherfraktion ergab in den Fällen Nr. 5 und 4 vollkommen eindeutige Resultate: nämlich eine Verminderung des Lipoidgehaltes in allen Organen des thyreoidektomierten Tieres. Was die Fälle Nr. 3, 1 und 2 anbetrifft, so waren die Resultate bei Gehirn und Leber die gleichen, bei den anderen Organen dagegen unbestimmt; dieses ist vielleicht dem zuzuschreiben, daß die Organe bei Nr. 1 und 2 nicht entblutet waren. Die Ätherfraktion des Serums enthielt beim thyreoidektomierten Tiere viel mehr Lipoide als beim gesunden. Die Lipoide der Alkoholfraktion waren in Gehirn, Muskeln und Leber des thyreoidektomierten Tieres vermindert,

in Herz und Nieren dagegen vermehrt. Vermehrt sind sie auch im Serum kranker Tiere.

Zusammenfassend können wir sagen, daß in Gehirn, Leber und Muskeln sowohl die Gesamtmenge wie auch alle einzelnen Fraktionen der Lipoide vermindert erscheinen. Im Serum ist im Gegenteil die Menge aller Lipoide vermehrt. In den anderen Organen ist die Gesamtmenge der Lipoide vermindert, in den meisten Fällen auch die der Lipoide der Aceton- und Ätherfraktion. Die Lipoide der Alkoholfraktion sind in einigen Organen obenfalls vermindert, in anderen dagegen sogar vermehrt.

Von Interesse erscheint, daß die Störungen in der Lipoidverteilung bei thyreoidektomierten Tieren im Serum andere sind als in den Organen. Die erwähnte Erscheinung steht in Übereinstimmung mit den bei der Untersuchung der Phosphorverteilung bei thyreoidektomierten und gesunden Tieren gefundenen Dosen.

Lipoidgehalt in den Geweben des hyperthyreoidierten Tieres.

In der folgenden Tabelle VII sind die Untersuchungen dargestellt, welche den Einfluß des Hyperthyreoidismus auf den Lipoidgehalt in Organen und Serum demonstrieren. Die angeführten Zahlen zeigen uns die in 100 g Trockensubstanz enthaltenen Lipoidmengen in Gramm.

Tabelle VII.

	N	Gehirn	Muskeln	Herz	Leber	Nieren	Milz	Serum
Alle Lipoide	5	58,49	16,70	20,60	14,44	23,23	16,14	11,46
	6	51,74	18,41	15,26	14,93	20,61	14,77	9,86
Acetonfraktion	5	15,59	8,86	10,25	5,88	10,79	5,41	0,48
	6	10,28	11,58	7,15	7,43	9,07	5,42	0,23
Ätherfraktion	5	28,60	1,66	3,93	2,53	4,14	3,88	0,10
	6	30,46	1,79	1,45	1,00	4,10	2,80	0,05
Alkoholfraktion	5	14,30	5,55	6,45	6,23	9,20	6,85	10,9
	6	11,00	5,04	6,61	6,50	7,44	6,55	9,59

Vor allem muß bemerkt werden, daß, während die Thyreoidektomie eine Vermehrung der Lipoide des Serums zur Folge hat, der Hyperthyreoidismus von der entgegengesetzten Er-

scheinung begleitet ist, nämlich einer Verminderung sowohl der Gesamtmenge wie der einzelnen Fraktionen der Lipoide (im Vergleich mit dem normalen Serum). Die Untersuchung der Organe gab keine vollkommen eindeutigen Resultate: die Gesamtmenge der Lipoide erschien beim hyperthyreoidierten Tiere in Gehirn, Herz, Nieren und Milz vermindert, in den Muskeln vermehrt, in der Leber beinahe unverändert. Die Lipoidmenge der Acetonfraktion war bei dem Tiere Nr. 6 vermindert in Gehirn, Herz und Nieren, deutlich vermehrt in Muskeln und Leber. Die Lipoide der Ätherfraktion des Falles Nr. 6 waren vermehrt im Gehirn, vermindert in Herz, Leber und Milz; in Muskeln und Nieren dagegen wurden im Vergleich mit dem Falle Nr. 5 keine deutlichen Veränderungen konstatiert. Die Lipoide der Alkoholfraktion erscheinen deutlich vermindert in Gehirn und Nieren, in den anderen Organen dagegen waren die Veränderungen unbedeutend. Ein Fall berechtigt noch nicht zu irgendwelchen Schlußfolgerungen, es sei aber gestattet, darauf hinzuweisen, daß der Hyperthyreoidismus den Lipoidgehalt in Geweben und Serum beeinflußt. Die Veränderungen dabei sind aber zuweilen andere als beim Athyreoidismus und letzterem augenscheinlich sogar entgegengesetzt.

Gehalt an Phosphor und Stickstoff in den verschiedenen Fraktionen der Lipoide.

Es war ferner interessant, die Zusammensetzung der Lipoidverbindungen näher kennen zu lernen und festzustellen, ob diese Zusammensetzung in den Geweben unter dem Einfluß des Athyreoidismus und Hyperthyreoidismus eine Abänderung erfährt. Bis zu einem gewissen Grade kann man diese Veränderungen nach dem Gehalt der Lipoide an Phosphor und Stickstoff beurteilen. Nebenstehende Tabelle zeigt uns die in 1 g getrockneter Lipoidverbindungen der verschiedenen Fraktionen von Gehirn, Herz, Leber und Serum enthaltenen Phosphor- und Stickstoffmengen in Milligramm.

Aus dieser Tabelle ersehen wir vor allem, wie weit die Lipoidverbindungen der gleichen Fraktion, aber von verschiedenen Organen, in bezug auf ihren Phosphor- und Stickstoffgehalt differieren. Was die Frage über den Gehalt an Phosphor und Stickstoff in den Lipoiden thyreoidektomierter und

Tabelle VIII.

	N	Gehirn	Herz	Leber	Serum
Phosphor der Acetonfraktion	3	10,1	11,7	11,3	—
	1	11,3	18,5	16,2	—
	5	9,6	17,6	14,6	—
	4	12,0	20,9	17,6	—
Phosphor der Ätherfraktion	3	73,9	79,5	69,9	—
	1	78,6	86,2	77,1	—
	5	73,8	72,5	66,0	—
	4	76,2	81,4	77,4	—
Phosphor der Alkoholfraktion	3	52,5	50,7	67,2	22,8
	1	50,7	46,7	62,1	33,0
	5	51,0	54,6	68,0	34,9
	4	48,4	50,8	59,0	41,8
Stickstoff der Acetonfraktion	3	10,8	20,0	11,5	—
	1	11,6	24,0	12,9	—
	5	9,2	18,9	10,9	—
	4	12,3	23,5	12,6	—
Stickstoff der Ätherfraktion	3	19,2	25,4	18,9	—
	1	19,4	26,0	16,8	—
	5	17,9	20,5	20,0	—
	4	17,9	23,4	19,1	—
Stickstoff der Alkoholfraktion	3	33,7	55,9	33,0	36,3
	1	35,0	59,8	42,5	28,6
	5	37,0	61,0	32,0	32,1
	4	36,0	60,0	38,6	26,3

gesunder Tiere anbetrifft, so erweist sich, daß die Acetonfraktion aller untersuchten Organe bei thyreoidektomierten Tieren mehr Phosphor und Stickstoff enthält als bei gesunden. In allen Ätherfraktionen wurde in bezug auf den Phosphorgehalt das gleiche Bild beobachtet wie in den Acetonfraktionen. Was den Stickstoff anbetrifft, so erschien die Menge derselben in den Lipoiden des Herzens bei thyreoydektomierten Hunden vermehrt, in den Lipoiden der Leber war bei thyreoidektomierten Tieren im Gegenteil weniger Stickstoff enthalten, in den Lipoiden des Gehirns wurden keine besonderen Veränderungen konstatiert.

Die Lipoide der Alkoholfraktion thyreoidektomierter Tiere enthielten mehr Phosphor als die Lipoide analoger Organe bei gesunden Tieren; die Stickstoffmenge dagegen war in der Leber kranker Tiere vermehrt, im Gehirn und Herzen in einem Falle gleichfalls vermehrt, im anderen vermindert.

In den Lipoiden der Alkoholfraktion des Serums thyreoidektomierter Tiere war der Phosphorgehalt stark vermehrt, der Stickstoffgehalt dagegen vermindert.

Die nachfolgende Tabelle IX bezieht sich auf unsere Untersuchungen über den Phosphor- und Stickstoffgehalt in den Lipoiden der verschiedenen Fraktionen aus den Organen des hyperthyreoidierten Tieres Nr. 6 und des gesunden Hundes zum Vergleich.

Tabelle IX.

	N	Gehirn	Herz	Leber	Serum
Phosphor der Acetonfraktion	5	9,6	17,6	14,6	—
	6	11,0	15,1	8,2	—
Phosphor der Ätherfraktion	5	73,8	72,5	66,0	—
	6	61,0	10,5	69,1	—
Phosphor der Alkoholfraktion	5	50,0	54,6	68,0	34,9
	6	37,0	57,2	44,1	48,2
Stickstoff der Acetonfraktion	5	9,2	18,9	10,9	—
	6	9,7	21,0	7,5	—
Stickstoff der Ätherfraktion	5	17,9	20,5	20,0	—
	6	17,5	25,0	23,3	—
Stickstoff der Alkoholfraktion	5	38,0	61,0	32,0	32,1
	6	42,6	61,7	32,1	16,3

Wie aus dieser Tabelle ersichtlich, enthalten die Lipoide der Acetonfraktion im Gehirn hyperthyreoidierter Tiere mehr Phosphor als bei gesunden, die Lipoide des Herzens und der Leber dagegen weniger. Der Stickstoff ist vermehrt in Gehirn und Herz und vermindert in der Leber (Hund Nr. 6). In den Lipoiden der Ätherfraktion des kranken Tieres Nr. 6 war die Phosphormenge im Gehirn herabgesetzt und in Herz und Leber dagegen erhöht. Die Veränderungen in der Stickstoffverteilung sind dementsprechend. In den Lipoiden der Alkoholfraktion ist der Phosphor beim hyperthyreoidierten Tiere in Gehirn und Leber vermindert, im Herzen dagegen vermehrt; die Stickstoffmenge ist entweder unverändert oder vermehrt. In den Lipoiden der Alkoholfraktion des Serums hyperthyreoidierter Tiere ist die Phosphormenge vermehrt, die des Stickstoffes stark herabgesetzt.

Alle diese Angaben bedürfen näherer Ausarbeitung. Im allgemeinen können wir bis jetzt den Schluß ziehen, daß so-

wohl die Entfernung der Schilddrüse wie der Hyperthyreoidismus nicht nur quantitative Veränderungen des Lipoidgehaltes in den Organen und besonders dem Serum zur Folge haben, sondern auch auf die Zusammensetzung der Lipoide selbst einwirken, soweit sich dies aus ihrem Gehalt an Phosphor und Stickstoff beurteilen läßt.

Folgende Tabelle X stellt dieses anschaulich dar: Die Zahlen bezeichnen das Verhältnis des Phosphors zum Stickstoff (P:N) in den Lipoiden der Äther- und Alkoholfraktion einiger Organe des thyreoidektomierten Hundes Nr. 4, des gesunden Nr. 5 und des hyperthyreoidierten Nr. 6.

Tabelle X.

	N	Gehirn	Herz	Leber	Serum
Ätherfraktion	4	4,2	3,5	4,0	—
	5	4,1	3,5	3,3	—
	6	3,5	4,1	3,0	—
Alkoholfraktion	4	1,3	0,8	2,5	1,6
	5	1,3	0,9	3,2	1,0
	6	1,6	0,9	1,4	3,0

Es erweist sich, daß das Verhältnis zwischen Phosphor- und Stickstoffgehalt beim hyperthyreoidierten Tiere am stärksten alteriert ist. Beim athyreoidierten Tiere ist dieses Verhältnis in den Lipoiden der Ätherfraktion des Herzens gar nicht gestört, im Gehirn ist die Veränderung gering und nur in der Leber bedeutend.

In den Lipoiden der Alkoholfraktion ist dieses Verhältnis unverändert im Gehirn, unbedeutend alteriert im Herzen, ausgesprochen gestört in der Leber und besonders im Serum.

Untersuchungen der Purinbasen in den Organen.

Die in der Tabelle XI dargestellten Angaben dienen zur Beantwortung der Frage, ob der Purinvermehrung in dem Harn thyreoidektomierter Tiere ein vermehrter Gehalt an Purinen in den Organen dieser Tiere entspricht. Die Untersuchungen wurden noch in den Jahren 1909 und 1910 an den Organen von 4 Hunden ausgeführt: Zwei davon wurden in schwerem thyreoprivem Zustand durch Aderlaß getötet, die anderen 2 Hunde waren gesund. Die getrockneten Organe wurden zer-

rieben und mittels Wasser und physiologischer Kochsalzlösung extrahiert. Nach sorgfältiger Befreiuung der Extrakte von Fetten und Eiweiß wurde darin der Stickstoff der Purinbasen nach Krüger und Schmidt bestimmt. Die Ziffern der Tabelle bezeichnen die in 100 g Trockensubstanz enthaltenen Stickstoffmengen der Purinbasen in Milligramm.

Tabelle XI.

	Gesund	Thyreoidektomiert
Leber	50,4	80,8
Nieren	40,6	320,0
Gehirn	20,5	130,0
Herz	10,0	160,8
Serum	80,0	220,0

Aus dieser Tabelle ersehen wir vollkommen deutlich, daß der Puringehalt in den Organen thyreoidektomierter Tiere erhöht ist. Diese Tatsache beweist, daß die Thyreoidektomie nicht nur Störungen im Biochemismus der Lipoidverbindung hervorruft, sondern auch zu Störungen im Umsatz eines anderen phosphorhaltigen und noch wichtigeren Bestandteiles der Zelle, nämlich der Nucleoproteide, führt.

Einige Harnuntersuchungen.

Mit der vorhergehenden Tabelle schließen die Untersuchungen der Organe und des Blutes thyreoidektomierter und hyperthyreoidierter Tiere ab. In folgender Tabelle sind die Untersuchungen einiger Bestandteile des Harnes angeführt. Diese Untersuchungen wurden an zwei der oben angeführten Hunde Nr. 4 (Thyreoidektomie) und Nr. 6 (Hyperthyreoidismus) ausgeführt, ferner an zwei anderen erwachsenen Hunden Nr. 7 (Hyperthyreoidismus) und Nr. 8 (Parathyreoidektomie).

In der Tabelle XII sind die Mengen des Gesamtstickstoffes und Phosphors im Harn in Gramm angeführt, ferner das Verhältnis des Stickstoffes und Phosphors aller übrigen untersuchten stickstoffhaltigen Bestandteile zum Gesamtstickstoff in Prozenten ausgedrückt.

Es erweist sich, daß der Hyperthyreoidismus das prozentuale Verhältnis des Phosphors zum Stickstoff im Harne anfänglich herabsetzt, bei Steigerung des Hyperthyreoidismus da-

Tabelle XII.

Kurze Angaben über die Hunde	Monat und Datum	Gewicht g	Temperatur °C	Harnmenge	Spez. Gewicht des Harnes	Gesamt-Stickstoff g	Gesamt-Phosphor g	Verhältnis von P:N	Das Verhältnis des Stickstoffes folgender Verbindungen zum Gesamtstickstoff in Prozenten				
									Harnstoff	MH_3	Amine	Kreatin	Purin
Nr. 6. Hündin. Seit dem 2. III. Diät. Gewicht 17,9 kg. Temp. 38,9°. Am 7. u. 8. je 0,3 Thyreoidin Merck. Am 9. und 10. je 0,6 Thyr. Merck. Am 11. u. 12. je 1,0 + 0,1 getrockn. Schilddrüse v. Hund. Am 13. u. 14. je 2,0 Thyr. Merck.	6. III.	17420	39,0	760	1020	11,93	2,11	17,7	—	3,6	0,8	2,2	0,37
	7.	17400	39,0	360	—	6,84	1,13	16,7	—	3,4	1,1	2,5	0,4
	9.	16800	38,9	320	1035	7,07	0,81	11,4	—	3,1	1,1	1,9	0,26
	12.	16000	39,5	540	1018	7,7	0,62	8,0	—	4,7	0,4	2,6	0,61
	13.	15800	36,7	510	1022	4,7	0,57	12,5	—	6,4	0,2	3,0	0,79
	15.	14900	39,8	360	1018	3,49	0,61	17,4	—	7,7	0,15	—	0,63
Nr. 7. Hündin. Seit dem 23. III. Diät. Gew. 13120 g. Temp. 38,8°. Am 30. und 31. III. je 0,5 Thyr. Merck. Am 1. u. 2. IV. je 1,0 Thyr. Merck. Am 3. u. 5. je 1,0 Thyr. Merck + 0,1 getrockn. Drüse v. Hund. Seit dem 6. wurde nichts mehr gegeben.	28. III.	12600	38,8	400	1032	9,4	1,36	16,6	74,0	3,2	0,7	2,4	0,30
	30.	12480	38,9	520	1022	6,6	1,13	17,2	72,0	3,7	1,0	2,3	0,26
	1. IV.	12250	39,2	760	1018	8,18	0,96	11,6	72,0	5,7	0,6	1,7	0,17
	2.	—	39,3	740	1017	7,55	0,93	12,3	69,0	4,4	0,4	2,4	0,29
	5.	11900	39,2	450	1021	6,12	0,49	8,8	66,0	4,8	0,2	2,0	—
	10.	11960	38,5	320	—	3,52	0,54	15,0	75,0	4,5	0,6	2,3	0,5

Tabelle XIII.

Kurze Angaben über die Hunde	Monat und Datum	Gewicht g	Temperatur °C	Harnmenge	Spez. Gewicht des Harnes	Gesamt-Stickstoff- g	Gesamt-Phosphor g	Verhältnis von P:N	Verhältnis des Stickstoffs folgender Substanzen zum Gesamtstickstoff in Proz.				
									Harnstoff	NH_3	Amine	Kreatin	Purin
Nr. 4. Hündin. Diät seit d. 1. II. Gew. 15600g. Am 8. linkseitige Parathyreoidektomie, rechts Unterbind. der Gefäße Am 9. u. 10. Zittern, Unruhe. Seit d. 11. deutl. Steigerung d. Appetits. Am 20. befried. Zustand, rechtseit. Parathyr. Seit d. 22. schw. Krämpfe u. Schwellg. d. Gelenke. Am 24. schw. lebensbedrohender Zustand mit paralyt. Erscheinungen.	6. II.	13900	38,8	560	1030	11,37	1,74	15,3	—	3,7	—	2,3	0,48
	7.	13500	38,9	610	1028	9,68	1,4	14,4	—	4,1	1,0	—	0,43
	11.	12800	38,7	640	1033	15,5	2,86	18,4	—	2,4	1,4	0,4	0,72
	14.	13000	38,4	580	1025	7,25	0,44	6,1	—	5,4	—	0,5	0,57
	17.	13150	38,5	700	1024	9,46	0,93	9,9	—	5,7	—	1,8	0,47
	22.	12000	37,9	440	1037	8,36	2,1	25,9	—	6,5	1,8	0,9	0,77
	24.	11550	36,6	200	1031	4,48	0,78	16,9	—	2,3	2,1	0,44	1,0
Nr. 8. Hündin. Diät seit d. 14. IV. Gew. 16000 g. Am 19. linkseit. Parathyr Rechts werd. die Gefäße unterbund. u. die meisten derselb. durchschnitten. Seit d. 20. apathisch, wenig bewegl., zittert. Seit d. 22. Schwellg. am Halse. Am 23. werd. d. Nähte entfernt u. Blutkoagulat herausgenomm. Die Wunde wird vernäht u. drainiert. Seit d. 25. schw. thyr. Erschein. Krämpfe wurd. nicht beobacht. Am 28.-30. sehr schw. Zustand. Bei der Autopsie wird keine Drüse gefunden.	18. IV.	14300	38,8	480	1026	6,67	1,0	15,0	78,0	4,3	0,8	2,4	0,27
	19.	14200	38,8	650	1020	7,15	1,28	17,8	77,0	4,6	0,9	2,2	0,32
	21.	13900	38,7	240	1037	6,74	1,3	20,0	67,0	3,0	0,7	0,5	0,5
	23.	13500	38,1	500	1035	11,45	1,03	9,0	69,0	3,8	1,5	1,2	0,62
	24.	—	—	300	—	7,89	0,65	8,2	—	4,0	—	0,9	0,81
	28.	12200	38,2	160	1052	6,05	1,26	21,0	57,0	4,9	2,2	0,44	0,9
	30.	11400	37,7	400	1044	13,4	1,8	13,4	61,0	5,2	1,7	0,24	1,4

gegen nimmt dieses Verhältnis zu. Der Harnstoffgehalt nimmt eher etwas ab, der Ammoniakgehalt steigt in demselben Maße wie der Hyperthyreoidismus zunimmt, die Menge der Aminosäuren wird geringer, die Kreatininmenge ist im allgemeinen wenig verändert. Was die Purinbasen anbetrifft, so sind die Resultate einigermaßen unbestimmt: augenscheinlich sind die leichten Zustände des experimentellen Hyperthyreoidismus von einer Herabsetzung des Puringehaltes begleitet, bei dem Auftreten schwererer Erscheinungen dagegen nimmt die Menge desselben zu. Soweit wir nach dem Falle Nr. 7 urteilen können, kehren alle diese Erscheinungen in 5 Tagen nach dem Aussetzen des Thyreoidins zur Norm zurück.

In nebenstehender Tabelle sind die analogen Untersuchungen des Harnes zweier thyreoidektomierter Tiere angeführt.

Bei der Betrachtung dieser Tabelle können wir uns überzeugen, daß die unvollständige Entfernung des Schilddrüsenapparates anfänglich von einer Vermehrung in dem Verhältnis des Phosphors zum Stickstoff im Harn begleitet ist, darauf folgt aber eine Herabsetzung. Die darauffolgende vollständige Thyreoidektomie erhöht wiederum dieses Verhältnis. Geht das Tier dabei nicht zugrunde, so ist die Steigerung wieder von einer Herabsetzung gefolgt. Diese Erscheinung beobachteten wir nicht nur in den in dieser Tabelle angeführten Fällen, sondern auch in vielen anderen. Das Auftreten schwerer thyreopriver Erscheinungen nach der vollständigen Parathyreoidektomie ist anfänglich stets von einer Steigerung in dem prozentualen Verhältnis des durch den Harn ausgeschiedenen Phosphors und Stickstoffes begleitet. Bleibt das Tier am Leben, so folgt auf die Steigerung bald die entgegengesetzte Erscheinung — eine ausgesprochene Herabsetzung. Die Harnstoffmenge sinkt bei thyreoidektomierten Tieren. Die Menge des ausgeschiedenen Ammoniaks sinkt anfänglich, nimmt dann zu, um dann vor dem Tode des Tieres wieder zu sinken. Wir beobachten eine augenscheinliche Vermehrung der Aminosäuren und Purinbasen; die Kreatininmenge dagegen ist deutlich herabgesetzt. Die angeführten Untersuchungen verschiedener Harnbestandteile stehen in Übereinstimmung mit vielen Literaturangaben über diese Frage und den durch die obengenannten Untersuchungen an tierischen Organen festgestellten Tatsachen.

Zur Kenntnis der Fermente der Purinreihe.

Von

Arthur Schulz (Briesenitz).

(Aus dem biochemischen Laboratorium des städtischen Krankenhauses Moabit in Berlin.)

(Eingegangen am 19. November 1912.)

Einleitung.

Gegenstand vorliegender Arbeit sind Versuche über den Ablauf der fermentativen Harnsäurezerstörung in Rinderniere und Hundeleber und der Harnsäurebildung in Rindermilz unter dem Einfluß der Radiumemanation.

Hinsichtlich des uricolytischen Fermentes wurde ferner der Versuch gemacht, im Kaninchen ein Immunserum zu erzeugen. Im Laufe der Arbeit konnte ich die harnsäurelösende Eigenschaft des Formaldehyds für die Isolierung und Bestimmung der Harnsäure nutzbringend verwerten. Zuletzt habe ich einige Versuche angestellt über die gegenseitige Beeinflussung der harnsäurebildenden und -zerstörenden Fermente in den Organen des Rindes.

Allgemeine Methodik, einschließlich der Verwendung des Formaldehyds.

Bei den Versuchen über das uricolytische Ferment verwendete ich Organtrockenpulver, deren Herstellung später beschrieben werden soll, die Versuche über die Fermente der Harnsäurebildung nahm ich an frischem Organbrei vor.

Das Trockenpulver resp. der Organbrei wurde zusammen mit Wasser, Desinfiziens, dem Substrat der Fermenttätigkeit und ev. Alkali in einen Glaskolben gebracht, der nie mehr als zur Hälfte, in der Regel nur zu einem Viertel gefüllt war, und im gut verschlossenen Gefäß bei Brutschranktemperatur geschüttelt. Die Kolbengröße wechselte von $^1/_2$ bis 1 l Inhalt, die Versuchsdauer von 50 Minuten bis zu 7 Tagen. Die Kolben mit den Versuchsgemischen kamen hierbei entweder

einfach in den Thermostaten, und der Inhalt wurde alle 10 Minuten bis 2 Stunden kräftig mit der Hand geschüttelt, oder aber sie kamen in einen durch elektrische Kraft bewegten Schüttelapparat, der in einem Brutofen stand. Die letztere Art kam bei den bis zu 4 Stunden dauernden Versuchen in Anwendung. Zu jedem Versuch über die Einwirkung eines bestimmten Agens auf den Ablauf der Fermenttätigkeit wurde ein Kontrollversuch gleichzeitig und unter genau denselben Bedingungen ausgeführt. Aus der Differenz zwischen dem Endresultat von Versuch und Kontrolle wurde auf die Wirksamkeit des betreffenden Agens geschlossen. Da sowohl die Harnsäurebildung als auch die Harnsäurezerstörung von einer Sauerstoffquelle abhängig ist, wurde besonders darauf geachtet, daß der Luftraum über dem Versuchsgemisch gleich groß war, resp. die Luft gleich oft und gleich ausgiebig erneuert wurde. Den Einfluß eines wechselnden Sauerstoffpartialdrucks auf die Uricolyse illustrieren folgende Versuche ziemlich drastisch.

Versuch 1.

3 Kolben von 500 ccm Inhalt werden mit je 1 g Rindernierentrockenpulver (s. später), 100 ccm Natriumuratlösung (= 0,086 U) und 5 ccm $^{n}/_{10}$-Soda beschickt. Kolben 1 bleibt mit Luft gefüllt, in Kolben 2 wird Sauerstoff (aus $KMnO_4$, H_2O_2 und H_2SO_4 entwickelt), in Kolben 3 Wasserstoff (aus Zn und HCl) eingeleitet. Nach 3stündigem Aufenthalt im Schüttelapparat bei 37° werden wiedergefunden:

in Kolben 1 . . .	0,047 U,	zerstört also 0,039 U	= 45 %
" " 2 . . .	0,025 U,	" " 0,061 U	= 71 %
" " 3 . . .	0,0807 U,	" " 0,0053 U	= 6,1 %.

Als Desinfiziens benutzte ich Chloroform und Toluol, einzeln oder im Gemisch. Als gut brauchbar erwies sich mir eine Mischung aus 1 Teil Chloroform und 3 Teilen Toluol, die nahezu das spez. Gewicht des Wassers hat. Hiervon kamen 0,5 ccm auf 100 ccm Versuchsgemisch. Auch Thymol in Konzentrationen von 0,08 % wandte ich an, besonders bei Versuchen über Emanationswirkung. Hier bestand die Gefahr, daß durch das Hindurchleiten von emanationshaltiger Luft die obigen, leicht flüchtigen Substanzen ganz herausgetrieben werden könnten.

Die Enteiweißung der Versuchsgemische zum Zwecke der Bestimmung der restlichen resp. neugebildeten Harnsäure geschah durch Aufkochen mit NaCl und Essigsäure. Bei

orientierenden Versuchen, die ich zu diesem Zwecke mit 1:4 verdünntem Pferdeserum anstellte, zeigte sich als am besten brauchbar ein Zusatz von 10% NaCl und 0,5% Essigsäure (96%ig). Die Flüssigkeit wurde in höherer Schicht (im Becherglas oder im Glaskolben) einmal zum Sieden erhitzt. Als Kriterien dienten die Filtrierbarkeit und der Ausfall der verschiedenen Eiweißreaktionen (Esbach, Sulfosalicylsäure, Ferrocyanwasserstoffsäure) und der Biuretreaktion.

Es war nun klar, daß die Löslichkeit der Harnsäure und der Purinbasen in so starken Kochsalzlösungen auch in der Wärme nur eine geringe sein konnte, und daß zur Erzielung eines quantitativen Wertes das Eiweißkoagulum sehr lange nachzuwaschen gewesen wäre. Hier wurde ein Ausweg gefunden durch die Verwendung des Formaldehyds.

Die bekannten Verbindungen der Harnsäure mit einem oder mehreren Molekülen dieser aktiven Substanz zeichnen sich durch ihre relative Leichtlöslichkeit aus (ca. 1:300), eine Eigenschaft, die zur Einführung der Ammoniakverbindung des Formaldehyds, des Urotropins, in die Therapie durch Nicolaier Veranlassung gab.

Nach Blum[1]) entsteht durch die Einwirkung von Formaldehyd auf Eiweiß eine Verbindung (das „Protogen"), die nicht koagulierbar ist. Ich habe die Angabe bestätigt gefunden. Setzt man aber den Formaldehyd erst nach erfolgter Ausfällung hinzu und filtriert sofort, so ist irgendeine Einwirkung auf die koagulierbaren N-Substanzen nicht ersichtlich.

Bei der von mir regelmäßig angewendeten Kupfersulfat-Bisulfitmethode der Purinkörperfällung nach Schmid und Krüger[2]) ist die Formaldehydverbindung der Harnsäure genau so sicher zu bestimmen wie die Ausgangssubstanz. Beim Zusatz von Sulfitlauge bildet sich das leichtlösliche oxymethylensulfonsaure Natrium $CH_2O + SO_3HNa = CH_2(OH)SO_3Na$. Der Formaldehyd wird dadurch von der Harnsäure abgespalten. Beim weiteren Kochen mit Kupfersulfat dürfte die Verbindung

[1]) F. Blum, Über eine neue Reihe von Verbindungen der Eiweißkörper. Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, 127, 1896; zitiert nach F. Samuely, Handb. d. Biochem. 1, 446, 1909.

[2]) Schittenhelm, Abderhaldens Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden 3, 885.

wohl unter Abscheidung von Kupferoxydul zu Ameisensäure und schwefelsaurem Na oxydiert werden.

Daß die Cu-Bisulfitmethode auch bei Gegenwart von Formalin quantitativ ist, zeigten mir folgende Versuche.

Versuch 2.

100 ccm einer vorrätigen Mononatriumuratlösung zeigen beim Eindampfen mit HCl und Veraschen der ausgeschiedenen Harnsäure einen Gehalt von 0,090 U.

100 ccm derselben Lösung werden mit 200 ccm H_2O verdünnt und nach Zusatz von 2 ccm Formalin nach Schmid-Krüger gefällt. Die gefundene Harnsäure, nach Kjeldahl verascht, verbraucht

$$19{,}8 \text{ ccm } {}^n/_{10}\text{-Säure} = 86{,}8 \text{ mg U} = 96{,}4\,\%,$$

100 ccm, mit 200 ccm H_2O verdünnt, ohne Zusatz von Formalin nach Schmid-Krüger bestimmt

$$20{,}2 \text{ ccm } {}^n/_{10}\text{-Säure} = 88{,}3 \text{ mg U} = 98{,}1\,\%.$$

Versuch 3.

0,3 g lufttrockene Harnsäure werden in überschüssiger Natronlauge gelöst und die Lösung auf 500 ccm aufgefüllt. Je 250 ccm nach Schmid-Krüger bestimmt,

a) mit 2 ccm Formalin
wird verbraucht: 34,5 ccm ${}^n/_{10}$-Säure = 98,2%,

b) ohne Formalin
wird verbraucht: 34,2 ccm ${}^n/_{10}$-Säure = 98%.

Ein übertrieben großer Zusatz von Formalin ist schädlich.

Versuch 4.

15 ccm Formalin + 100 ccm Uratlösung (0,098 U) nach Schmid-Krüger bestimmt ergaben

$$0{,}079 \text{ U} = 80{,}6\,\%.$$

Theoretisch würden 2 Teile Harnsäure schon durch 1 Teil des 40%igen Formalins als Formaldehydharnsäure in Lösung gehalten werden, praktisch habe ich auf 100 ccm Versuchsgemisch 0,2 ccm und bei stark eiweißhaltigen Flüssigkeiten (Autolysate der Milz) 0,5 ccm Formalin verwendet.

Den Nutzen der Formalinmethode für die Isolierung der Harnsäure aus eiweißreichen Gemischen zeigten mir folgende Versuche.

Versuch 5.

0,629 g einer mehrere Stunden bei 100° getrockneten Harnsäure werden mit 50 ccm ${}^n/_{10}$-KOH gelöst und die Lösung auf 100 ccm aufgefüllt. 4 mal je 20 ccm (= 0,125 U) werden mit 50 ccm Pferdeserum und 200 ccm H_2O gemischt und nach Zusatz von 20 g NaCl und 1 ccm

Eisessig zum Sieden erhitzt. 1. und 2. werden sofort filtriert und das Koagulum auf dem Filter mit kochendem Wasser nachgewaschen, bis das Filtrat 400 ccm beträgt. 3. und 4. werden nach der Koagulation mit je 1,5 ccm Formalin geschüttelt, nach 5 Minuten noch einmal zum Sieden erhitzt, heiß filtriert und mit kochendem Wasser wie oben nachgewaschen bis zu 400 ccm Filtrat. Es wurden gefunden:

1.	24,5 ccm $^n/_{10}$-Säure	= 106,5 mg	U	=	85,2%
2.	25,1 „ „	= 109 „	U	=	87,2%
3.	27,5 „ „	= 119 „	U	=	95,2%
4.	26,8 „ „	= 116 „	U	=	93,0%

Später habe ich mich auch des Formalins für die Bestimmung der nach dem Cu-Bisulfitverfahren isolierten Harnsäure bedient.

Sörensen[1]) gibt an, daß die Harnsäure sich bei Gegenwart von Formaldehyd und bei Verwendung von Phenolphthalein als Indicator mit Natron- oder Barytlauge hinreichend genau als einbasische Säure titrieren läßt. Ich habe das Verfahren in folgender Weise geübt:

Zuerst stellte ich mir eine 4%ige Formaldehydlösung her, die gegen Phenolphthalein absolut neutral war. Z. B. 30 ccm Formalin werden in einer Flasche aus weißem Glas mit 270 ccm H_2O und 1,5 ccm einer 1%igen Phenolphthaleinlösung versetzt und mit $^n/_{10}$-KOH bis zur beginnenden Rötung titriert. Durch abwechselnden Zusatz von Säure und Lauge läßt sich die Mischung so einstellen, daß durch 1 Tropfen Lauge eine Rötung entsteht, die durch 1 Tropfen Säure wieder aufgehoben wird. Die wie üblich mit stark verdünnter Schwefelsäure auf dem Filter ausgewaschene U wird mitsamt dem Filter in einen 500 ccm-Kolben geworfen, das Filter durch Schütteln mit ca. 20 ccm H_2O gut verteilt und die Masse unter Anwendung eines Tropfens einer $^1/_2$%igen Lösung von Dimethylamidoazobenzol als Indicator mit $^n/_{10}$-KOH genau neutralisiert. Es wird nun ein Überschuß obiger Formalinlösung (ca. 50 ccm auf 0,1 zu erwartender U) hinzugefügt und zum Sieden erhitzt. Nach 2 bis 3 Minuten langem Kochen ist alle Harnsäure gelöst. Nachdem die Flüssigkeit etwas abgekühlt ist, titriert man weiter mit $^n/_{10}$-KOH bis zum ersten Zeichen einer Rotfärbung. Die Zahl der Kubikzentimeter, die man bis zum Eintritt bleibender Rötung verbraucht, gibt mit 16,8 multi-

[1]) P. L. Sörensen, diese Zeitschr. 7, 99, 1907.

pliziert die Milligramme Harnsäure an, die in der Flüssigkeit enthalten sind. Verwendet man obige kleine Menge Dimethylamidoazobenzol und eine größere Menge Phenolphthalein, so läßt sich der Farbenumschlag beide Male auf einen Tropfen Lauge beobachten. Bei der ersten Neutralisation erscheint die Flüssigkeit dann nahezu farblos. Um nicht ungelöste Harnsäure zu übersehen, füge ich nach beendigter Titration noch 2 bis 3 Tropfen Lauge hinzu. Die Rotfärbung muß mindestens $^1/_2$ Stunde lang bestehen bleiben.

Zur Kontrolle habe ich nun bei einer größeren Zahl Harnsäurebestimmungen nach der Titration den Stickstoffgehalt festgestellt.

Das läßt sich sehr einfach kombinieren, wenn man die Titration in einem Rundkolben vornimmt, in dem man nachher die Flüssigkeit eindampfen und veraschen kann. Die Befunde differierten nie mehr als um $2^0/_0$, in der Regel berechnete ich nach dem Titrationsverfahren 1 bis 2 mg U mehr als nach dem Stickstoffgehalt.

Da Ammoniak bekanntlich sich auch mit Formaldehyd titrieren läßt, ist es klar, daß ein durch Verunreinigung der Harnsäure mit Ammoniakverbindungen erzeugter Fehler viermal so groß sein muß als bei der Stickstoffbestimmung. Ein Vorteil der Methode gegenüber jener besteht aber darin, daß Purinbasen die Bestimmung nicht stören. Gegenüber der Wägung der Harnsäure würde auch eine Fehlermöglichkeit durch ausgeschiedenen Schwefel wegfallen.

Hinsichtlich der Purinbasen möchte ich folgenden Versuch anführen: 20 ccm einer alkalischen Purinbasenlösung, deren Herstellung S. 106 beschrieben ist, und die 0,058 ziemlich gleicher Mengen Guanin und Adenin, 0,0071 Harnsäure und Spuren Ammoniak enthielt, wurde mit einigen Tropfen HCl ausgefällt und nach einer Stunde mit $^n/_{10}$-KOH gegen Dimethylamidoazobenzol genau neutralisiert. Nach Zugabe von 100 ccm obiger Formalinmischung erfolgte beim Erwärmen klare Lösung. Bis zum Beginn der (Phenolphthalein-) Rotfärbung wurden noch 0,6 ccm $^n/_{10}$ KOH verbraucht. Versetzte ich ferner obige Purinbasenlösung mit einigen Tropfen Formalin, so ließ sie sich durch Säure nicht ausfällen. Die Purinbasen bilden demnach mit Formaldehyd leicht lösliche Additionsprodukte, ihr Verhalten gegen Phenolphthalein ändert diese Anlagerung aber nicht.

Ich glaube deshalb, gerade bei Arbeiten über die Bildung von Harnsäure aus ihren Vorstufen, diese Bestimmungsmethode empfehlen zu dürfen.

Anmerkung: Das Manuskript dieser Arbeit wurde der Berliner medizinischen Fakultät am 25. X. 1912 druckfertig eingereicht. Inzwischen ist in Nr. 44 der Münch. med. Wochenschr. vom 29. X. 1912 eine Mitteilung Alfred Schittenhelms erschienen, in der auf die Verwendbarkeit der Formaldehydverbindungen der Purinkörper zu Stoffwechselversuchen hingewiesen wird. In dieser Arbeit gibt der Verfasser eine „Methode des Harnsäurenachweises im Blute" an, die darin besteht, daß 100 ccm Blut oder mehr in eine Lösung von 10 g Monokaliumphosphat und 10 ccm Formaldehydlösung in 1 l Wasser gegossen und die Mischung so lange gekocht wird, bis alles Eiweiß abgeschieden ist. Das Filtrat wird auf 100 ccm eingedampft und daraus die Harnsäure nach Krüger und Schmid isoliert. Zur Identitätsprobe dient die Murexidreaktion.

Mir fehlen praktische Erfahrungen über die Fällbarkeit der Formaldehydeiweißverbindungen durch Monokaliumphosphat; die Filtrate, die ich beim Koagulieren mit Essigsäure und Kochsalz erhielt, gaben bei längerem Kochen und beim Zusatz anderer Eiweiß-Reagenzien (Ferrocyanwasserstoffsäure, Esbach, Sulfosalicylsäure) noch immer deutliche Fällungen. Ich möchte deshalb nur auf die Gefahr hinweisen, die dadurch entsteht, daß Nucleoproteide in Lösung bleiben, später durch den Kupferniederschlag mitgerissen, beim Kochen mit Salzsäure und Eindampfen mit Salpetersäure zerlegt werden und die Murexidreaktion auslösen. Bei meinen eigenen Versuchen habe ich deshalb, wie oben beschrieben, den Formaldehyd erst nach der Koagulation der Eiweißkörper hinzugefügt.

Herstellung eines uricolytischen Organtrockenpulvers.

Die Verwendung frischen Organbreies bei der Prüfung auf Fermentwirkungen ist mit mancherlei Nachteilen verknüpft. Einmal ist die Beschaffung wirklich lebendfrischen Materials bei den komplizierten Verhältnissen der Großstadtschlachthäuser recht schwierig. Dann aber nimmt die Wirksamkeit mancher Organfermente, und vor allem des uricolytischen Ferments, selbst bei Aufbewahrung in gefrorenem Zustande so rasch ab, daß man für jeden einzelnen Versuch frisches Organ beschaffen mußte. Mein erstes Bestreben war es deshalb, ein möglichst gleichmäßiges und haltbares Dauerpräparat herzustellen. Der Weg dazu wurde mir gewiesen durch eine Arbeit von W. Wiechowski[1]). Da mir eine Farbenmühle, wie der genannte Autor

[1]) W. Wiechowski, Eine Methode zur chemischen und biologischen Untersuchung überlebender Organe. Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 9, 232, 1907.

sie benutzte, nicht zur Verfügung stand, ging ich in folgender, einfacher Weise vor.

Die dem frisch geschlachteten Rind entnommene Niere wurde vom anhaftenden Fettgewebe und den größeren Gefäßstämmen befreit und mit Fleischhackmaschine und Wiegemesser in einen möglichst feinen Brei verwandelt. Dieser Brei wurde nun mit einem biegsamen Spatel auf große Glasplatten (Röntgenplatten) ausgestrichen, so daß diese gleichmäßig in 1 bis 2 mm dicker Schicht damit bedeckt waren. Es stand mir nun eine elektrische Heizvorrichtung mit 5 Heizkörpern zur Verfügung, die für gewöhnlich zur Ätherextraktion nach Soxhlet diente. Die Glasplatten wurden mit der bestrichenen Seite nach unten in ca. 30 cm Höhe über den Heizkörpern mit Hilfe von Filtrierstativen u. dgl. befestigt. Ein Thermometer, zweifingerbreit unter den Glasplatten angebracht, diente zur Temperaturkontrolle. Die Heizkörper wurden nur so weit eingeschaltet, daß die Wärme der aufsteigenden Luft ca. 40° betrug.

Nach $^1/_2$ bis $^3/_4$ Stunden begann die Breischicht allmählich abzublättern. Jetzt wurden die Platten umgedreht, die Schicht abgekratzt und wieder möglichst gleichmäßig verteilt. Die Temperatur wurde auf 50 bis 55° erhöht. Gewöhnlich erhielt ich nach 3 bis 4 stündigem Trocknen, d. i. 5 bis 6 Stunden nach dem Verenden des Tieres, eine blättrige, leicht brechende Masse. Diese wurde nach oberflächlicher Zerkleinerung im Mörser in ein Soxhletfilter eingedrückt und mit Toluol unter häufigem Wechsel in der Kälte extrahiert. Lief nach ca. 24 Stunden das Toluol ziemlich ungefärbt ab, so wurde kurze Zeit mit Äther und darauf mit Alkohol so lange behandelt, bis der letztere nach Verdünnen mit gleichen Teilen Wasser blaues Lackmuspapier nicht mehr rötete. Die noch feuchte Masse wurde in einer Porzellankugelmühle gründlich gepulvert und endlich durch ein Haarsieb von ca. $^1/_2$ mm Maschenweite geschlagen. Das erhaltene grauweiße Pulver wurde im evakuierten Exsiccator über Schwefelsäure getrocknet und in derselben Weise aufbewahrt. Aus 5 Teilen frischem Organbrei resultierte 1 Teil Trockenpulver. 2 Teile des Pulvers brachten unter geeigneten Bedingungen ca. 1 Teil Harnsäure zum Verschwinden.

Ich möchte nicht verschweigen, daß die Herstellung eines so stark wirkenden Trockenpulvers erst nach mehreren miß-

glückten Versuchen, und auch später nicht immer gleich gut gelang. Ich habe den Eindruck, daß einige dieser Versuche daran scheiterten, daß die benutzte Niere nicht absolut frisch war, andere daran, daß der Trockenprozeß zu lange ausgedehnt wurde. Auch scheint mir das Alter der Tiere nicht ohne Einfluß zu sein. So habe ich das wirksamste Präparat aus der Niere eines 2 bis 3 jährigen Mastochsen erhalten, während die Niere einer alten Kuh, die, weil zur Milchproduktion nicht mehr geeignet, geschlachtet wurde, ein viel weniger wirksames Präparat lieferte.

Analog geschah die Darstellung eines Hundeleberpulvers. Hier war die Ausbeute geringer. Auch war die Wirksamkeit nie größer als 0,2 U pro 1,0 Pulver.

Mit den Pulvern stellte ich Versuche zur Extraktion der wirksamen Substanz an, nach 3 bis 4 tägiger Dialyse einer Emulsion gegen 0,05 $^0/_0$ige Sodalösung in der von W. Wiechowski[1]) angegebenen Form. Die zum Teil filtrierten, zum Teil zentrifugierten Extrakte gaben immer nur einen Bruchteil der Wirksamkeit des ursprünglichen Pulvers wieder. Hatte die Emulsion durch Selbstsäuerung auch nur für einige Stunden saure Reaktion angenommen, so war die Fermentwirkung praktisch erloschen. Verwendung fanden diese Fermentlösungen bei den Versuchen über Antifermentbildung im Kaninchen (S. 118).

Als Substrat der Fermenttätigkeit benutzte ich Uratlösungen, die ich durch Erhitzen von überschüssiger Harnsäure (Kahlbaum) in verdünnter Natronlauge erhielt, z. B. wurden 3,0 U in einem geräumigen Becherglase mit ca. 300 ccm Wasser zum Sieden erhitzt und so viel Natronlauge hinzugeträufelt, bis die Flüssigkeit sich klärte. Stellte sich stark alkalische Reaktion ein, so wurde wiederum U in kleinen Mengen hinzugeben. Das Ganze wurde auf $1^1/_2$ l verdünnt, mit 0,05 $^0/_0$ Thymol und Chloroform versetzt und nach 3 Tagen filtriert. Das Filtrat bläute rotes Lackmuspapier sehr schwach. In 100 ccm der Lösung wurde die Harnsäure bestimmt durch Eindunsten mit überschüssiger Salzsäure bis auf 10 ccm. Die ausgeschiedene Harnsäure wurde nach Kjeldahl bestimmt.

Die erste der solcherart dargestellten Lösungen ergab auf 100 ccm 0,170 U, bestand also aus einem Gemisch von Mono-

[1]) Siehe S. 92.

und Dinatriumurat. Später ging ich in einer Weise vor, die die Bildung von Dinatriumurat ausschloß. Ich erhitzte nämlich 3,0 U mit 150 ccm $^n/_{10}$-Natronlauge, einer zur völligen Lösung unzureichenden Menge Alkali, hielt 5 Minuten lang im Kochen, fügte dann noch 50 ccm $^n/_{10}$-Soda hinzu und füllte nach völliger Lösung auf ca. 4 l auf. Gehalt pro 100 ccm an U ca. 80 mg, Bestimmung erfolgte wie oben.

Die bei Zimmertemperatur aufbewahrten Harnsäurelösungen zeigten auch bei ruhigem Stehen nach längerer Zeit einen merklichen Verlust an U, der bei den diurathaltigen Lösungen in 2 Monaten bis zu 7 $^0/_0$ betrug. Der U-Gehalt wurde deshalb von Zeit zu Zeit nachgeprüft.

Versuche über die Einwirkung der Radiumemanation auf die Fermente der Purinreihe.

Nachdem C. Neuberg[1]) eine beträchtliche Steigerung der autolytischen Vorgänge am überlebenden Carcinomgewebe durch die Einwirkung von Radiumstrahlen gesehen hatte, konnte auch J. Wohlgemuth[2]) eine anfangs sehr erhebliche Beschleunigung der Autolyse pathologisch veränderter Lungen, speziell tuberkulösen Lungengewebes bestätigen.

S. Loewenthal und E. Edelstein[3]) prüften dann den Einfluß der Radiumemanation auf die Autolyse des normalen und pathologischen Gewebes. Sie fanden ebenfalls eine besonders beim pathologischen Gewebe sehr deutliche Steigerung. Über das diastatische Ferment verschiedener Herkunft (Blut, Lymphe, Leberpreßsaft) liegen Versuche von S. Loewenthal und J. Wohlgemuth[4]) vor. Diese Autoren fanden eine (nicht immer) deutliche Verstärkung der Fermentwirkung bei Gegenwart von Radiumemanation, manchmal nach anfänglicher

---

1) C. Neuberg, Über die Wirkungsweise des Radiums bei Carcinom. Zeitschr. f. Krebsforschung 1904, Heft 1 und 2.

2) J. Wohlgemuth, Zur Kenntnis der physiol. Wirkung des Radiums. Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 26.

3) S. Loewenthal und E. Edelstein, Über die Beeinflussung der Autolyse durch Radiumemanation. Diese Zeitschr. 14, 484.

4) S. Loewenthal und J. Wohlgemuth, Untersuchungen über die Diastasen VIII. Über den Einfluß der Radiumemanation auf die Wirkung des diastatischen Ferments. Diese Zeitschr. 21, 476.

Hemmung. Eine günstige Wirkung auf die Pepsinverdauung fanden Bergell und Bickel[1]).

Auf Grund klinischer Beobachtungen und auf Grund von Stoffwechselversuchen in Gemeinschaft mit S. Loewenthal und solchen von T. Kikkoji[2]) kommt F. Gudzent[3]) zu der Annahme, daß die Radiumemanation die Fermente des Purinstoffwechsels aktiviere, demnach (unter Berücksichtigung der Brugsch-Schittenhelmschen Gichttheorie) eine kausale Therapie der Gicht darstelle.

P. Lazarus[4]) gibt in einer Veröffentlichung, die sich u. a. mit der Nachprüfung der Gudzentschen Ergebnisse beschäftigt, an, daß sich bei Versuchen, die auf seine Anregung durch Dr. Brown in Bickels Laboratorium angestellt worden seien, eine biologische Wirkung nach Art der Fermentbeeinflussung nicht nachweisen ließ. In einer späteren Veröffentlichung von J. Kerb und P. Lazarus[5]) ist über diesen Punkt nichts erwähnt. Ich habe auch sonst in der Literatur der letzten Zeit keine weiteren Hinweise auf diese Versuche gefunden.

Aus einer Andeutung von E. v. Knaffl-Lenz und W. Wiechowski[6]) geht hervor, daß sie später über Versuche mit Radiumemanation an den überlebenden Organen des Menschen berichten wollen. Meine eigenen Untersuchungen waren schon zum größten Teil beendigt, als mir die drei letztgenannten Veröffentlichungen zu Gesicht kamen.

---

[1]) Bergell und Bickel, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1906. Zit. nach Loewenthal und Wohlgemuth.

[2]) T. Kikkoji, Über den Einfluß von Radiumemanation auf den Gesamtstoffwechsel im Organismus. Radium in Biologie und Heilkunde 1, Heft 2, 1911.

[3]) F. Gudzent, Einiges über die biol. Eigenschaften der Radiumemanation. Radium in Biologie und Heilkunde 1, Heft 1.

[4]) P. Lazarus, Moderne Radiumtherapie. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 14.

[5]) J. Kerb und P. Lazarus, Zur Frage des Abbaues des Mononatriumurats unter dem Einfluß der Radiumemanation. Diese Zeitschr. 42, Heft 1, 82.

[6]) E. v. Knaffl-Lenz und W. Wiechowski, Über die Wirkung der Radiumemanation auf Mononatriumurat. Zeitschr. f. physiol. Chem. 77, Heft 5, 325.

Nachdem F. Gudzent[1]) eine sehr erhebliche Wirkung eines Zerfallsproduktes der R.-E., nämlich des Radiums D, auf die Löslichkeit und Zerstörbarkeit des Mononatriumurats beschrieben hatte, wurde die Richtigkeit seiner Beobachtungen in letzter Zeit von J. Kerb und P. Lazarus und von v. Knaffl-Lenz und W. Wiechowski lebhaft bekämpft. Die letzteren Autoren benutzten zu ihren Nachprüfungen ein ganz besonders starkes Radiumpräparat (entsprechend ca. 90 mg $RdCl_2$), die Aktivität der mit der gebildeten Emanation gesättigten Mononatriumuratsuspensionen war demgemäß in einzelnen Versuchen „unmeßbar hoch", in andern betrug sie 13 statische Einheiten pro Kubikzentimeter. Sowohl Kerb-Lazarus als auch v. Knaffl-Lenz-Wiechowski fanden keinen Unterschied hinsichtlich Mononatriumurat gegenüber einfachem Wasser. Übrigens ließ nach dem Urteil von v. Knaffl-Lenz-Wiechowski die Gudzentsche Versuchsanordnung mit ständiger Durchleitung eines Luftstromes durch die die Emanation liefernde Radiogenkerze und das Versuchsgefäß nur eine minimale Aktivität zustande kommen. Die entsprechende Nachprüfung mit Hilfe eines aus 96 mg $RdCl_2$ hergestellten Radiumcarbonats, also einer wohl 100fach größeren Radiummenge, ergab den genannten Autoren ebenfalls ein negatives Resultat. Ich möchte noch erwähnen, daß neuerdings P. Mesernitzki[2]) eine Zersetzung der Harnsäure bis zum Stickstoff durch die α-Strahlen eines hochwirksamen Radiumpräparats gesehen haben will, während nach Gudzent gerade die α-Strahlung der Emanation völlig wirkungslos sein soll und in seinen Versuchen ausdrücklich ausgeschlossen worden ist.

Meine eigenen Vorversuche über das Verhalten der Harnsäure bei Gegenwart von Radiumemanation sind nicht als Nachprüfung der Gudzentschen Befunde gedacht. Sie gelten vielmehr nur für sodahaltige Lösungen der Harnsäure. Allerdings nähere ich mich in den Versuchen 10 bis 12 der

[1]) cf. Literaturnachweis S. 96. Ferner F. Gudzent, Über den gegenwärtigen Stand der Radiumemanationstherapie. Therapie d. Gegenw. 1910, Heft 12.

[2]) P. Mesernitzki, Le Radium 9, 145, 1912 und Compt. rend. 154, 770, 1912, zit. nach Kerb und Lazarus.

Gudzentschen Versuchsanordnung. Prinzipiell wird die Oxydation der Harnsäure in alkalischer Lösung bei Brutschranktemperatur von allen mir bekannten Autoren anerkannt.

Von der Radiogen-Gesellschaft in Charlottenburg waren Herrn Prof. M. Jacoby ca. 100 ccm einer Radiumlösung zur Verfügung gestellt worden, deren Emanationsleistung ich zu meinen Versuchen verwenden durfte. Mit Hilfe eines zirkulierenden Luftstromes, der durch ein Gummigebläse erzeugt wurde, ließ sich die gebildete Emanation aus der Radiumlösung in ein zweites mit Wasser beschicktes Gefäß hinübertreiben, so daß allmählich ein Ausgleich eintrat. Befreite man die Radiumlösung von der gebildeten Emanation durch reichliches Hindurchblasen von Luft, schaltete nach 24 Stunden 100 ccm Wasser vor und ließ die Luft 5 Minuten lang durch beide Flüssigkeiten zirkulieren, so betrug die Aktivität in dem vorgelegten Wasser, gemessen mit dem Fontaktoskop nach Engler und Sieveking (Günther und Tegettmeyer in Braunschweig), 60 Mache-Einheiten pro 10 ccm. Ein in ähnlicher Weise an mehreren Tagen behandeltes Wasser wurde zu den Versuchen verwendet. Später wurde auch die emanationshaltige Luft direkt in das Versuchsgemisch hineingeleitet. In den Protokollen werde ich der Einfachheit halber nur die berechneten Mache-Einheiten angeben. Die Zahlen wurden gefunden unter Zugrundelegung obiger Messung (die übrigens mehrere Male mit annähernd gleichem Ergebnis wiederholt wurde) und unter Berücksichtigung der Zerfallskurve der Emanation. So wurde z. B. die gebildete Emanation nach dem 1. Tage um $12\,^0/_0$, nach dem 2. Tage um $28\,^0/_0$ reduziert. Da ich durchschnittlich jeden 4. bis 6. Tag die gebildete Emanation zu meinen Versuchen abnahm, konnte ich ca. das 3fache der obigen Messung in Rechnung stellen. Es ist klar, daß die Emanation beim Schütteln ihrer wässerigen Lösung mit Luft sich so lange dem darüber befindlichen Luftraum mitteilt, bis ein gewisses Gleichgewicht entsteht hinsichtlich der Verteilung in Luft und Wasser. Die Aktivität der Lösung nimmt dadurch natürlich ab[1]). Um

[1]) Vgl. Lachmann-Landeck: Die Bedeutung der hochradioaktiven Quellen im Lichte der modernen Emanationstherapie. Bericht vom 32. Balneologen-Kongr. z. Berlin 3. bis 6. März 1911, zit. nach Radium in Biologie und Heilkunde 1, Heft 1.

diesen Umstand nach Möglichkeit zu vermeiden, wurde später die Emanation direkt in das Versuchsgefäß geleitet. Hier bestand also von Anfang an ein Gleichgewicht.

Hinsichtlich der Gesamtaktivität im Versuchsgemisch und der Konzentration pro Kubikzentimeter entsprechen meine Versuche ungefähr denen von S. Loewenthal und E. Edelstein. Verglichen mit den Werten von v. Knaffl-Lenz-Wiechowski sind sie minimal. Da aber nach Analogie anderer Agentien die Wirkung großer und kleiner Mengen im Fermentversuch nicht einfach zahlenmäßig zu vergleichen sein dürfte, ja sogar eine Wirkung im entgegengesetzten Sinne statthaben kann, so durfte ich trotzdem hoffen, auch durch Versuche mit kleinen Mengen einiges zur Kenntnis der Radiumwirkung beitragen zu können. Für den Stoffwechselversuch an Mensch und Tier kamen wenigstens in der Zeit, in der ich diese Versuche anstellte, größere Konzentrationen nicht in Frage.

I. Vorversuche über schwach alkalische Harnsäurelösungen.

a) Bei Gegenwart von Luftsauerstoff.

Versuch 6.

0,221 U (als Mono- und Dinatriumwert), 200 ccm H_2O, 0,1 Soda, 1000 M.-E., 0,5 ccm Chloroform in einem Literkolben 12 Stunden bei 37°, $^1/_2$ stündlich geschüttelt.

Wiedergefunden: 0,217 U
Kontrollversuch (ohne E.): 0,215 U

Versuch 7.

0,170 U (als Mono- und Dinatriumurat), 1500 M.-E., 0,1 Soda, 1,5 ccm Chloroform, 150 ccm H_2O in einem Literkolben 9 Tage lang bei 37°, bei Tage 2stündlich geschüttelt.

Wiedergefunden: 0,119 U
Kontrollversuch (ohne E.): 0,121 U

Versuch 8.

0,168 U (als Monourat), 0,1 Soda, 2500 M.-E., 200 ccm H_2O im Literkolben 3 Stunden lang bei 37° im elektrischen Schüttelapparat.

Wiedergefunden: 0,163 U
Kontrollversuch: 0,163 U

Versuch 8a.

0,168 U (Monourat), 0,1 Soda, 2600 M.-E., 200 ccm H_2O, Chloroform im Literkolben 5 Tage lang bei 37°, davon 48 Stunden im elektrischen Schüttelapparat bei derselben Temperatur.

Wiedergefunden: 0,140 U
Kontrollversuch: 0,137 U

b) Bei Abschluß der Luft.

Versuch 9.

0,085 U (Mono- und Dinatriumurat), 0,1 Soda, 1500 M.-E. in mit H_2O völlig gefüllter 200 ccm-Flasche. Als Sicherheitsventil im durchbohrten Stopfen eine Glasröhre, in der die aufsteigende Uratlösung mit einer 2 ccm hohen Schicht Toluol bedeckt ist. Steht 9 Tage lang bei 37°.

Wiedergefunden: 0,0828 U
Kontrollversuch: 0,084 U

Die folgenden Versuche werden bei Gegenwart überschüssiger Harnsäure vorgenommen.

Versuch 10.

In 3 Literkolben werden je 1,0 Harnsäure mit 25 ccm $^n/_{10}$-KOH und 200 ccm H_2O zum Sieden erhitzt.

Nach dem Erkalten wird in Kolben a Emanation eingeleitet (ca. 2000 M.-E.). Kolben a und b kommen 3 Tage lang in den elektrischen Schüttelapparat, der während dieser Zeit 24 Stunden lang in Bewegung ist, Kolben c steht ruhig ebenfalls bei 37°. Die 3 Kolben bleiben darauf 10 Stunden im Eisschrank und 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Der Inhalt wird einmal durch ein doppeltes glattes Filter filtriert.

1. Wird in je 100 ccm Filtrat der Gesamtstickstoff (G.-N) bestimmt (Kjeldahl);

2. werden je 100 ccm Filtrat nach Zusatz von HCl auf 10 ccm eingedunstet und der Stickstoff der ausgefallenen U nach Kjeldahl bestimmt.

Es wird in diesem und den beiden folgenden Versuchen die verbrauchte $^n/_{10}$-Säure angegeben.

Kolben a (Emanation) G.-N	= 41,5	ccm	$^n/_{10}$-Säure,
Harnsäure-N	= 31,8	„	$^n/_{10}$ „
Kolben b (ohne Emanation) G.-N	= 37	„	$^n/_{10}$ „
Harnsäure-N	= 35,2	„	$^n/_{10}$ „
Kolben c (nicht geschüttelt) G.-N	= 43,5	„	$^n/_{10}$ „
Harnsäure-N	= 42,5	„	$^1/_{10}$ „

Da der Versuch ohne Desinfiziens vorgenommen wurde, so möchte ich die größere Harnsäurezerstörung in Kolben a darauf zurückführen, daß durch das Einleiten der Emanation Bakterien ihren Weg in den Kolben fanden und dieselbe veranlaßten, während die beiden andern

Kolben durch das Aufkochen steril waren. Die stickstoffhaltigen Oxydationsprodukte verminderten dann sekundär die Löslichkeit des Kaliumurats.

Bei Kolben c handelt es sich wohl um übersättigte Lösungen. Dies letztere wird in dem folgenden Versuch deutlicher.

Versuch 11.

0,5 Harnsäure, 30 ccm $^n/_{10}$-Soda, 200 ccm H_2O, bis zur Lösung erhitzt. Der heißen Lösung wird 1,5 NaCl und 0,2 Thymol hinzugefügt. Es handelt sich demnach um Mononatriumurat mit geringem Überschuß an Soda in 0,65%iger Kochsalzlösung. 3 Kolben von je 1 l Inhalt. Kolben a am 1. und 3. Tage mit Emanation behandelt. Alle 3 Kolben 4 Tage lang bei 37°, a und b inzwischen 48 Stunden im elektrischen Schüttelapparat. Im klaren Filtrat wie oben G.-N und U.-N in je 100 ccm bestimmt.

a) G.-N = 18,5 ccm $^n/_{10}$-Säure
U.-N = 2,5 „ „
b) G.-N = 18,8 „ „
U.-N = 2,6 „ „
c) G.-N = 7,6 „ „
U.-N = 6,8 „ „

Die Oxydation der Harnsäure erfolgte also bei Gegenwart überschüssigen Alkalis viel lebhafter, als bei Gegenwart überschüssiger Harnsäure.

Gering war die Oxydation in dem ruhigstehenden Kolben c. Hier zeigte sich hingegen eine hohe Löslichkeit des Mononatriumurats in der 0,65%igen Kochsalzlösung. Sie betrug auf Harnsäure berechnet 1:3125, während nach a) und b) berechnet eine Löslichkeit von 1:11360 vorlag. Da Bechhold und Ziegler[1]) für eine dem Blutserum entsprechende Salzlösung eine Löslichkeit von 1:12048 berechneten, und Gudzent[2]) für die Lactimform in künstlichem Serum (Salze + 2% Gummiarab.) eine solche von 1:14080 fand, möchte ich annehmen, daß es sich bei dem Verhalten der Mononatriumuratlösung im Kolben c um eine „wahre“ Übersättigungserscheinung gehandelt habe. Trotz der Gegenwart reichlicher Bodenkörper war hier das Ausfallen des in der Hitze gelösten Urats noch nicht beendigt. Eine befriedigende Erklärung für die Übersättigung, die von den genannten Autoren „das Mädchen für alles“ genannt wird, kann ich natürlich auch nicht geben, doch will mir scheinen, als ob sich das Mononatriumurat in manchen Beziehungen den Kolloiden nähere. Hierfür spricht das schnellere Ausfallen unter dem Einfluß ständigen Schüttelns in den Kolben a und b.

---

[1]) Bechhold und Ziegler, Vorstudien über Gicht II. (Zugleich Entgegnung auf eine Gudzentsche Kritik). Diese Zeitschr. 24, 230, 1910.

[2]) Gudzent, Zeitschr. f. physiol. Chem. 63, 455, 1909.

Versuch 12.

Anordnung und N-Bestimmung wie bei dem vorhergehenden Versuch. 2 Kolben.

Kolben a am 1., 3. und 7. Tage mit Emanation behandelt. Beide Kolben stehen 12 Tage bei 37° und werden am Tage 2stündlich geschüttelt.

a)	G.-N = 19,7 ccm $^n/_{10}$-Säure		
	U.-N = 2,3	„	„
b)	G.-N = 18,9	„	„
	U.-N = 2,5	„	„

Ich konnte also bei den von mir benutzten Emanationsmengen weder eine gesteigerte Zersetung der Harnsäure durch den Luftsauerstoff in schwach alkalischer Lösung, noch eine dauernd erhöhte Löslichkeit frisch gebildeten Mononatriumurats in 0,65%iger Kochsalzlösung nachweisen. Abgesehen von dem fraglichen Versuch 10 war auch bei Gegenwart überschüssiger Harnsäure resp. Mononatriumurats das Ergebnis hinsichtlich gesteigerten Stickstoffgehaltes der Lösung ein negatives.

II. Einwirkung des Rd.-E. auf uricolytisches Ferment.

In den folgenden Versuchen bedeutet H.-L.-P. = Hundelebertrockenpulver, R.-N.-P. = Rindernierentrockenpulver. Die Herstellung derselben ist Seite 92 beschrieben.

Es wurde ausnahmslos ein wirksames Antisepticum hinzugefügt, entweder Chloroform im Überschuß oder 0,5 ccm Toluolchloroform pro 100 ccm Versuchsgemisch. Da sich der von W. Wiechowski und H. Wiener[1]) empfohlene Zusatz von 0,05% Soda auch mir als günstig erwiesen hatte, wurde er in allen Versuchen verwendet.

Versuch 13.

10 g frischer Hundeleberbrei, 0,102 U (als Mono- und Dinatriumurat), 800 M.-E., 0,1 Soda, 200 ccm H_2O in $^1/_2$-l-Kolben $2^1/_2$ Stunde im Brutschrank, $^1/_2$ stündlich kräftig geschüttelt.

2 Kolben mit Emanation, 2 Kontrollkolben ohne Emanation.

Wiedergefunden:	1.	0,028 U
	2.	0,029 U
Kontrollen:	1.	0,029 U
	2.	0,036 U

[1]) W. Wiechowski und H. Wiener, Eigenschaften und Darstellung des harnsäurezerstörenden Ferments. Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 9, 247, 1907.

Die folgenden Versuche dieser Reihe wurden mit Trockenpulvern vorgenommen.

Versuch 14.

0,170 U (Mono- und Diurat), 1,5 H.-L.-P., 1000 M.-E., 0,1 Soda, 200 ccm H_2O. 24 Stunden im Brutschrank, 2 stündlich geschüttelt.

Wiedergefunden: 1. 0,029 U
2. 0,035 U
Kontrollen: 1. 0,035 U
2. 0,037 U

Versuch 15.

0,160 U (Mono- und Diurat), 470 M.-E., 0,1 Soda, 200 ccm H_2O, 1,0 H.-L.-P., 50 Minuten bei 37°, alle 10 Minuten geschüttelt.

Wiedergefunden: 0,136 U
Kontrolle: 0,134 U

Versuch 16.

Verhältnisse wie bei Versuch 15, aber 110 Minuten bei 37°, alle 10 Minuten geschüttelt.

Wiedergefunden: 0,126 U
Kontrolle: 0,124 U

Versuch 17.

0,160 U (als Mono- und Dinatriumurat), 0,1 Soda, 1,0 H.-L.-P., 1000 M.-E., 200 ccm H_2O, $2^1/_2$ Stunden bei 37°, $^1/_2$ stündlich geschüttelt.

Wiedergefunden: 0,117 U
Kontrolle: 0,121 U

Versuch 18.

Verhältnisse wie bei Versuch 17, aber 4 Stunden bei 37°, $^1/_2$ stündlich geschüttelt.

Wiedergefunden: 0,108 U
Kontrolle: 0,114 U

Die folgenden Versuche werden im Schüttelapparat vorgenommen, der erste bei 20°, die übrigen bei 37°. Von jetzt ab kommt Rindernierenpulver zur Verwendung.

Versuch 19.

0,164 U (Mononatriumurat), 0,1 Soda, 1,0 R.-N.-P., 1500 M.-E., 200 ccm H_2O. 7 Stunden bei 20° im Schüttelapparat.

Wiedergefunden: 0,078 U
Kontrolle: 0,076 U

Versuch 20.

0,164 U (Monourat), 1000 M.-E., 0,1 Soda, 1,0 R.-N.-P., 200 ccm H_2O. 5 Stunden bei 37° im Schüttelapparat.

Wiedergefunden: 0,007 U
Kontrolle: 0,005 U

Versuch 21.

0,164 U (Mononatriumurat), 1,0 R.-N.-P., 1800 M.-E., 0,1 Soda, 200 ccm H_2O, 1½ Stunden im Schüttelapparat bei 37°.

Wiedergefunden: 0,101 U
Kontrolle: 0,098 U

Versuch 22.

0,128 U (Monourat), 2000 M.-E., 1,0 R.-N.-P., 0,1 Soda, 200 ccm H_2O. 3 Stunden bei 37° im Schüttelapparat.

Wiedergefunden: 0,020 U
Kontrolle: 0,021 U

Versuch 23.

0,128 U (Monourat), 2000 M.-E., 0,4 R.-N.-P. 5 Stunden bei 37°.

Wiedergefunden: 0,034 U
Kontrolle: 0,037 U

Versuch 24.

0,128 U (Monourat), 2000 M.-E., 1,0 R.-N.-P. 1 Stunde bei 37°.

Wiedergefunden: 0,060 U
Kontrolle: 0,066 U

Versuch 25.

0,170 U (Monourat), 2000 M.-E., 0,1 Soda, 200 ccm H_2O, 0,2 R.-N.-P. 7 bis 8 Stunden bei 37° im Schüttelapparat, steht ferner noch 12 Stunden im Brutschrank.

Wiedergefunden: 0,070 U
Kontrolle: 0,060 U

Versuch 26.

0,170 U (Monourat), 2000 M.-E., 0,1 Soda, 0,4 R.-N.-P., 250 ccm H_2O. 4 Stunden bei 37° geschüttelt.

Wiedergefunden: 0,039 U
Kontrolle: 0,040 U

Zusammenfassung.

Radium-Emanation in einer Aktivität von 5 bis 10 M.-E pro Kubikzentimeter Versuchsgemisch zeigt keinen erkennbaren Einfluß auf die Wirkung des uricolytischen Fermentes der

Hundeleber und der Rinderniere. Die gefundenen Differenzen gegen die entsprechenden Kontrollversuche fallen in verschiedener Richtung aus und liegen meines Erachtens innerhalb der Fehlergrenze.

III. Einwirkung der Rd.-Em. auf die Harnsäure bildenden Fermente der Rindermilz, einschließlich autolytischer Harnsäurebildung.

Ähnlich wie bei dem uricolytischen Ferment versuchte ich zuerst auch hier die Herstellung eines Dauerpräparates. Die Milzpulpa wurde auf Glasplatten ausgestrichen, bei gelinder Wärme getrocknet und mit Toluol entfettet. Aber allein schon durch den Trockenprozeß verlor die Milzpulpa ca. 80 % ihrer harnsäurebildenden Kraft. Auch bei der Aufbewahrung im gefrorenen Zustande sank die Wirksamkeit sehr schnell. Aus diesem Grunde benutzte ich bei meinen Versuchen über Emanationswirkung stets frisches Organ. In der Regel wurde Milz (ich bezog das Material aus einer der wenigen noch bestehenden Hausschlächtereien Charlottenburgs) schon 1 bis 2 Stunden nach dem Schlachten der Tiere in Arbeit genommen. Die Milz wurde der Länge nach aufgeschnitten, die Pulpa stumpf herausgekratzt, mit dem Wiegemesser zerkleinert, soweit es noch nötig war, und gut gemischt. Von dem Brei wurde nun die entsprechende Menge in das Versuchsgefäß hineingewogen, Wasser, Soda, Desinfiziens und die im folgenden beschriebene Purinbasenlösung hinzugefügt.

In die fertige Mischung wurde die Emanation eingeleitet. Nach Beendigung der Digestion wurde mit Kochsalz und Essigsäure koaguliert und in dem mit Hilfe von Formaldehyd gewonnenen Filtrat die Harnsäure und der Rest der Purinbasen nach Schmid-Krüger gefällt. Zu jedem Versuch über Emanationswirkung wurde wiederum ein Kontrollversuch angestellt.

Zum Studium der Fermenttätigkeit benötigte ich der Purinbasen. Die Verwendung der Handelspräparate Guanin, Adenin und Xanthin erschien mir wegen des enormen Preises unrationell.

Ich versuchte daher zuerst die Selbstdarstellung aus der Rindermilz. Die Ausbeute war aber so wenig ermutigend, daß ich diesen Weg bald wieder verließ. Sehr gute Resultate er-

hielt ich dagegen bei der Darstellung aus Natrium nucleinicum nach einem von Steudel[1]) angegebenen Verfahren. Hierbei wird die Nucleinsäure (ich benutzte ein aus Hefe hergestelltes Präparat) unter Kühlung der Einwirkung einer konzentrierten Salpetersäure ausgesetzt. Nach 1 bis 2 Wochen scheidet sich ein aus salpetersaurem Guanin und Adenin bestehender Krystallbrei ab.

Man kann bei wiederholter Darstellung die Krystallisation sehr beschleunigen, wenn man gleich nach erfolgter Lösung der Nucleinsäure mit einigen Krystallen eines alten Präparates „impft". Jedoch ist es nicht ratsam, vor dem Ende der ersten Woche abzufiltrieren.

Der Krystallbrei wurde auf dem Filter zuerst mit starker Salpetersänre, dann mit Alkohol und Äther ausgewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 3,3 g auf 20 g Na. nucl. Zur Prüfung auf den Gehalt an Purinbasen und auf einen eventuellen Gehalt an Harnsäure wurden 0,4 g der Substanz mit Hilfe von Natronlauge in ca. 500 ccm Wasser gelöst und nach Schmid-Krüger gefällt. Das Filtrat vom Schwefelkupfer wurde zur Trockne eingedunstet, der Trockenrückstand nach Horbascewski mit einer Mischung von 4 ccm konz. Schwefelsäure und 16 ccm Wasser aufgenommen und schwach erwärmt.

Das Gelöste wurde nach 1 Stunde abfiltriert, der Rückstand mit 30 ccm des gleichen Säuregemisches auf dem Filter nachgewaschen und im Filtrat und Rückstand der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt.

Das Filtrat ergab 0,0863 N, der Rückstand 0,0048 N.

Berechnete ich das Molekulargewicht der Purinbasen auf 143 (Mittel von Adenin und Guanin), so ergab sich ein Gehalt von 44% Purinbasen und 3,5% Harnsäure. Ein später hergestelltes Präparat enthielt 5,3% Harnsäure. 1 g des Präparates wurden mit Hilfe von 120 ccm $^{n}/_{10}$-Kalilauge in Lösung gebracht und auf 150 ccm aufgefüllt.

20 ccm der Lösung wurden dann mit $^{n}/_{1}$-Essigsäure bis zur Neutralisation gegen Phenolphthalein zurücktitriert (0,7 bis 1,0 ccm). Bei der Anstellung der Versuche wurden 10 bis

[1]) Steudel, Über die Oxydation der Nucleinsäure. II. Mitteilung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 48, 425, 1906, zitiert nach Schittenhelm und Brahm, Handb. d. Biochem. 1, 620, 1909.

50 ccm der Lösung mit der verwendeten Menge Wasser (200 bis 500 ccm) verdünnt, die berechnete Menge $^n/_1$-Essigsäure und nach dem Umschütteln 5 % des Versuchsgemisches $^n/_{10}$-Sodalösung hinzugefügt. Blieb die Flüssigkeit bei Zimmertemperatur stehen, so trübte sie sich nach einiger Zeit. Die Purinbasen durch Soda direkt zur Lösung zu bringen, gelingt nicht, die Gegenwart von Lauge aber wollte ich mit Rücksicht auf das Ferment vermeiden.

Zur Bestimmung der gebildeten Harnsäure wurde das Filtrat vom Schwefelkupfer zur Trockne eingedunstet, mit dem Säuregemisch nach Horbascewski behandelt und auf dem Filter nachgewaschen.

Bei den ersten Versuchen wurde nun Filtrat und Rückstand der Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl unterworfen, das Resultat auf Harnsäure und Purinbasen umgerechnet. Später wurde die Harnsäure mit dem früher (S. 90) beschriebenen Formalinverfahren bestimmt.

Schon bei den kurzdauernden Versuchen der ersten Reihe machte sich der Umstand bemerkbar, daß die Summe des N aus Harnsäure und Purinbasen größer war, als den zugesetzten Amidopurinen entsprach. Dies erklärt sich einmal aus der autolytischen Purinkörperbildung. Dann aber waren die Zahlen, die für die Purinbasen gefunden wurden, abgesehen von den 1 bis 2 mg gelöster Harnsäure, vielleicht durch mitgerissene stickstoffhaltige Körper etwas zu hoch, ein Fehler, der sich durch erneute Fällung mit Cu-Bisulfit hätte verkleinern lassen. Da ich aber den restierenden Purinbasen keine prinzipielle Bedeutung beilegte, sie vielmehr nur als allgemeine Versuchskontrolle betrachtete, konnte ich diesen jedenfalls nur kleinen Fehler vernachlässigen.

Bei den folgenden Versuchen bedeutet M.-P. = frische Milzpulpa, P.-B. = Purinbasen, A.-P.-L. = Amidopurinbasenlösung, G.-St. nicht koagulierbarer Gesamtstickstoff, U.-St. = Harnsäurestickstoff.

Bei allen Versuchen mit Organsubstanz wurde wiederum ein wirksames Antisepticum, soweit nichts Besonderes erwähnt, Chloroform im Überschuß hinzugefügt.

Vorausschicken möchte ich einige Versuche, die sich auf die Wahl des „Milieus“ beziehen.

Versuch 27.

Je 30 g M.-P. wurden

a) mit 150 ccm $^{n}/_{200}$-Sodalösung,

b) mit 150 ccm 0,75 $^{0}/_{0}$iger Kochsalzlösung

4 Stunden lang bei 20° geschüttelt und im Eisschrank filtriert. Am nächsten Tage werden je 100 ccm Filtrat mit je 10 ccm A.-P.-L. 4 Stunden bei 37° geschüttelt.

Gefunden:

a) (Soda) 0,022 U, 0,028 P.-B.

b) (NaCl) 0,033 U, 0,024 P.-B.

Versuch 28.

a) 30 g M.-P., 20 ccm A.-P.-L., 200 ccm 0,75 $^{0}/_{0}$ige Kochsalzlösung. 4 Stunden bei 37° im Schüttelapparat. Gefunden: 0,050 U, 0,079 P.-B.

b) 30 g M.-P., 20 ccm A.-P.-L., 200 ccm $^{n}/_{200}$-Sodalösung. 4 Stunden bei 37° geschüttelt. Gef.: 0,069 U, 0,063 P.-B.

Es scheint also, als ob das Ferment besser durch neutrale Kochsalzlösung zu extrahieren ist; da aber bei Verwendung der Milz in Substanz die Harnsäurebildung in sodahaltiger Lösung stärker hervortritt, habe ich für meine Versuche über Emanationswirkung nur diese verwendet.

Harnsäurebildung aus Amidopurinen unter dem Einfluß der Radiumemanation.

Versuch 29.

15 g M.-P., 20,0 ccm A.-P.-L., 10 ccm $^{n}/_{10}$-Soda, 200 ccm H_2O. 4 Stunden bei 37° im Schüttelapparat.

a) Mit 2000 M.-E.

gef.: 0,060 U, 0,033 P.-B.

b) Ohne Emanation

gef.: 0,053 U, 0,037 P.-B.

Versuch 30.

10 g M.-P., 20 ccm A.-P.-L., 10 ccm $^{n}/_{10}$-Soda, 200 ccm H_2O im Literkolben. 4 Stunden bei 37° im Schüttelapparat.

a) Mit 2000 M.-E.

gef.: 0,045 U, 0,047 P.-B.

b) Ohne Emanation

gef.: 0,033 U, 0,051 P.-B.

Versuch 31.

30 g M.-P., 10 ccm A.-P.-L., 10 ccm $^{n}/_{10}$-Soda, 200 ccm H_2O 3 Stunden bei 37° im Schüttelapparat.

a) Mit 2000 M.-E.

gef.: 0,041 U, 0,013 P.-B.

b) Ohne Emanation

gef.: 0,0336 U, 0,014 P.-B.

Versuch 32.

40 g M.-P., 25 ccm A.-P.-L., 10 ccm $^{n}/_{10}$-Soda, 250 ccm H_2O. 3 Stunden bei 37° im Schüttelapparat.

a) Mit 2000 M.-E.

gef.: 0,084 U, 0,045 P.-B.

b) Ohne Emanation

gef.: 0,069 U, 0,049 P.-B.

Versuch 33.

Diese Milzpulpa war 10 Tage im Frigo aufbewahrt. 20 g M.-P., 20 ccm A.-P.-L., 10 ccm $^{n}/_{10}$-Soda, 200 ccm H_2O. 4 Stunden bei 37° geschüttelt, darauf noch 12 Stunden bei 37° ruhig stehend.

a) Mit 2000 M.-E.

gef.: 0,0096 U, 0,103 P.-B.

b) Ohne Emanation

gef.: 0,0105 U, 0,092 P.-B.

In diesem Versuch war die Harnsäurebildung sehr gering. Da die zugesetzten 20 ccm A.-P.-L. nur 0,058 g Purinbasen enthielten, war die autolytische Purinbasenbildung schon sehr beträchtlich.

Autolytische Harnsäurebildung unter dem Einfluß der Radiumemanation.

Bekanntlich hat Horbascewski[1]) als Erster systematisch durch Autolyse von Milzpulpa Harnsäure erzeugt. In dem ersten Teile seines ziemlich komplizierten Verfahrens erstrebte er den Eintritt einer leichten Fäulnis, also eine alkalische Reaktion.

Seine Ausbeute betrug 2,5 mg pro 1 g Milzpulpa. Später hat dann Spitzer[2]) auch bei Ausschluß der Fäulnis aus Milz- und Leberauszügen unter Luftdurchleitung Harnsäure gewinnen können.

Um deutlichere Ausschläge zu erhalten, habe ich in dieser Reihe größere Mengen Milz verwendet.

---

[1]) Horbascewski, Beiträge zur Kenntnis der Bildung der Harns. Monatsh. f. Chem. 12, 221, 1891. Zitiert nach Schittenhelm, Handb. d. Biochem. 1910, 498.

[2]) Spitzer, Arch. f. d. ges. Physiol. 76, 192, 1899. Zitiert nach Schittenhelm, ibidem.

Versuch 34.

100 g M.-P., 20 ccm $^{n}/_{10}$-Soda, 500 ccm H_2O im Literkolben. 5 Tage im Thermostaten bei 37°, am Tage 2stündlich geschüttelt. 0,2 Thymol, 2 ccm Chloroform.

In Kolben a wird am 1. und 3. Tage Emanation eingeleitet, im ganzen ca. 3000 M.-E. Kolben b wird entsprechend mit Luft geschüttelt.

Nach Beendigung der Digestion wird das Versuchsgemisch nach Zusatz von je 50 g NaCl und 2,5 ccm Eisessig zum Sieden erhitzt, nach Zusatz von 2,5 ccm Formalin noch einmal kurz erhitzt und heiß filtriert, ohne nachzuwaschen.

50 ccm Filtrat werden zur Bestimmung des gesamten nicht fällbaren Stickstoffs nach Kjeldahl verascht.

Sie ergaben a) 0,098 G.-St.
b) 0,0895 „

Der Rest der Filtrate wird zur Purinbestimmung nach Schmid-Krüger verwendet.

a) In 500 ccm werden gefunden:
0,244 U, 0,037 P.-B.

b) In 480 ccm werden gefunden:
0,214 U, 0,024 P.-B.

Berechnen wir alle Werte auf 500 ccm, so ergibt sich

a)	0,980 G.-St.,	0,244 U,	0,037 P.-B.
b)	0,895 „	0,222 „	0,024 „

Bei a) beträgt U.-St. = 8,29 % des G.-St.
„ b) „ „ = 8,26 % „ „

Versuch 35.

100 g M.-P., 30 ccm $^{n}/_{10}$-Soda, 500 ccm H_2O, 0,2 Thymol und 2 ccm Chloroform im Literkolben. 6 Tage im Thermostaten bei 37°, bei Tage 2stündlich geschüttelt.

Kolben a am 1., 3. und 5. Tage mit Emanation behandelt, = 3600 M.-E. Kolben b entsprechend mit erneuerter Luft geschüttelt.

Weitere Behandlung wie bei dem vorhergehenden Versuch.

Auf 400 ccm Filtrat werden gefunden:

a)	0,937 G.-St.,	0,195 U	Purinbasen werden nicht bestimmt.
b)	0,724 „	0,141 „	

Bei a) U.-St. = 6,93 % des G.-St.
„ b) „ = 6,49 % „ „

Versuch 36.

100 g M.-P., 30 ccm $^{n}/_{10}$-Soda (20 ccm am 1., je 5 ccm am 3. und 5. Tage), 2 ccm Chloroform, 0,2 Thymol im Literkolben, 7 Tage bei 37°, bei Tage 2stündlich geschüttelt.

Kolben a wird am 1., 3. und 5. Tage mit Emanation behandelt, = 3600 M.-E. Kolben b entsprechend mit erneuerter Luft geschüttelt. Weitere Behandlung wie bei Versuch 34.

Auf 400 ccm Filtrat wurden gefunden:

a)	0,912 G.-St.	0,204 U.
b)	0,880 „	0,133 „

Bei a) U.-St. = 7,44 % des G.-St.
„ b) „ = 5,00 % „ „

Versuch 37.

50 g M.-P., 50 ccm A.-P.-L., 450 ccm H_2O, 25 ccm $^{n}/_{10}$-Soda, 2 ccm Chloroform, 0,2 Thymol, im Literkolben 4 Tage bei 37°, bei Tage 2stündlich geschüttelt. Kolben a am 1. und 3. Tage mit Emanation behandelt, = 2400 M.-E. Kolben b entsprechend mit erneuerter Luft geschüttelt. Weitere Behandlung wie bei Versuch 35.

Gefunden, auf 400 ccm Filtrat berechnet:

a)	0,424 G.-St.	0,215 U.	0,016 P.-B.
b)	0,408 „	0,191 „	0,024 „

Bei a) U.-St. = 16,88 % des G.-St.
„ b) „ = 15,56 % „ „

Zusammenfassung.

Radiumemanation steigerte die Tätigkeit der harnsäurebildenden Fermente der Rindermilz. Die Erhöhung der Fermentwirkung war deutlich sowohl bei der Harnsäurebildung aus hinzugesetzten Amidopurinen, als auch bei der autolytischen Harnsäureentstehung. Sie betrug bei den von mir verwendeten Konzentrationen von 5 bis 10 M.-E. pro Kubikzentimeter Versuchsgemisch 10 bis 20 % der Ausbeute. Bei der Autolyse addiert sich die spezifische Einwirkung auf die Fermente der Purinreihe zur allgemeinen Aktivierung der proteolytischen Fermente, die ihren Ausdruck in einer Vermehrung des nicht koagulierbaren Gesamtstickstoffs findet.

Den Einwand, daß es sich lediglich um eine stärkere Betonung der Autolyse handele, möchte ich mit der Begründung zurückweisen, daß in allen autolytischen Versuchen (mit Ausnahme des ersten, indem er praktisch gleich blieb) der Harnsäurestickstoff einen stärkeren Zuwachs erfuhr, als der Steigerung des Gesamtstickstoffs entsprach. Bei den kurzdauernden Versuchen der ersten Reihe zeigte sich außerdem ein stärkeres Verschwinden der Purinbasen unter dem Einfluß der Radiumemanation.

Hemmungserscheinungen zwischen den Fermenten der Purinreihe.

Die interessanten Erscheinungen gegenseitiger Hemmung der harnsäurebildenden und harnsäurezerstörenden Fermente, die W. Künzel und A. Schittenhelm[1]) im Organversuch gefunden haben, veranlaßten mich zu einer Nachuntersuchung mit meiner immerhin etwas abweichenden Versuchsanordnung. Bei den ersten Versuchen erschien mir die gegenseitige Hemmung der Fermente recht deutlich.

Versuch 38.

0,5 Rindernierentrockenpulver, 6 g Milzpulpa, 0,192 U (als Mononatriumurat), 0,1 Soda, 2 ccm Chloroform werden 4 Stunden bei 37° geschüttelt. Wiedergefunden: 0,179 U.

Kontrollversuch ohne Milzpulpa = 0,113 U.

Während also im normalen Versuch 42% der Harnsäure zerstört waren, betrug die Zerstörung bei Gegenwart von Milzpulpa nur 6,6%.

Die Hemmung der Harnsäurebildung aus Amidopurinen trat ebenfalls deutlich in Erscheinung.

Versuch 39.

10 g M.-P., 0,5 g R.-N.-P., 20 ccm A.-P.-L., 200 ccm H_2O, 10 ccm $^n/_{10}$-Soda, Chloroform im Überschuß. 4 Stunden bei 37° geschüttelt. Wiedergefunden: 0,020 U, 0,050 P.-B.

Kontrollversuch ohne R.-N.-P.: 0,032 U, 0,035 P.-B.

Ich habe daraufhin versucht, diese Hemmung auch für die autolytische Harnsäurebildung nachzuweisen. Hier war das Ergebnis ein durchaus anderes.

Versuch 40.

100 g M.-P., 5 g R.-N.-P., 500 ccm H_2O, 2,5 ccm Toluol-Chloroform 7 Tage im Brutschrank bei 37°, bei Tage 2stündlich geschüttelt. Am 1. Tage werden 10 ccm, am 3. und 5. Tage je 5 ccm $^n/_{10}$-Soda hinzugefügt.

Nach Zusatz von 50 ccm NaCl und 2,5 ccm Eisessig wird durch Aufkochen koaguliert und nach Zusatz von 2,5 ccm Formalin und erneutem Erhitzen heiß filtriert.

In 25 ccm Filtrat werden nach Kjeldahl gefunden: 0,064 G.-St.

In 475 ccm Filtrat werden nach Schmid-Krüger gefunden: 0,193 U.

---

[1]) W. Künzel und A. Schittenhelm, Gegenseitige Beeinflussung der Fermente des Nucleinstoffwechsels. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 5, Heft 2.

Im Kontrollversuch b) ohne R.-N.-P. werden gefunden in 25 ccm Filtrat: 0,055 G.-St., in 480 ccm Filtrat: 0,160 U.

Berechnen wir beide Versuche auf die Gesamtflüssigkeit von 550 ccm, so ergibt sich

für a) 1,408 G.-St. und 0,223 U.
„ b) 1,210 „ „ 0,183 „

Da 5 g R.-N.-P. ca. 25 g frischer Rinderniere entsprechen, enthielt der Versuch a) ca. 25% Organeiweiß mehr.

Das Resultat der Autolyse war ein Mehr von 16% Gesamtstickstoff und 22% Harnsäure. Es war in diesem Versuch also nicht nur keine Hemmung bemerkbar, vielmehr waren die Nucleine der Rinderniere in annähernd gleicher Weise wie die der Milzpulpa zur Harnsäurebildung herangezogen worden.

Es könnte eingewendet werden, daß bei diesem Versuch die sehr wirksamen Milzproteasen das uricolytische Ferment zerstört hätten. Künzel und Schittenhelm[1]) weisen diese Vorstellung auf Grund eines Versuches mit Pankreatin Rhenania zurück. Sie fanden trotz längerer Einwirkung eines sehr wirksamen Präparates keine Schädigung des uricolytischen Ferments der Rinderniere. Da aber ihre Ergebnisse den Arbeiten von Wiechowski und Wiener[2]) widersprechen, habe ich selbst noch einen Versuch mit einem vorher auf die Wirkungsbreite geprüften Trypsinpräparat angestellt. Die Prüfung des Trypsins (Kahlbaum) geschah nach der Caseinmethode von Fuld und Groß[3]).

0,001 Trypsin verdauten in 10 Stunden 0,014 Casein Hammarsten. Ferner wurde eine Fibrinflocke, die zwischen Filtrierpapier abgepreßt ca. 1 g wog, von 0,04 des Präparates in 2,5 ccm $^n/_{10}$-Soda und 47,5 ccm H_2O innerhalb von 8 Stunden bei 37° völlig gelöst. Es erwies sich nahezu doppelt so wirksam, als ein ungefähr gleich altes Pankreatin Rhenania.

Versuch 41.

Ich habe nun 2 Kolben von 500 ccm mit je 1 g R.-N.-P., 50 ccm H_2O, 2,5 ccm $^n/_{10}$-Soda, 2 ccm Chloroform 3 Stunden lang bei 37° stehen lassen. Dem Kolben a war noch 0,5 Trypsin Kahlbaum hinzugefügt, eine Fermentmenge, die hingereicht hätte, eine 5fach größere Menge

---

[1]) cf. Literaturnachw. S. 112.

[2]) cf. Literaturnachw. S. 102.

[3]) Fuld und Groß, zitiert nach Rodari, Lehrb. d. Magen- und Darmkrankheiten S. 425.

Eiweiß zu verdauen als in dem 1 g R.-N.-P. enthalten war. Darauf wurden je 7,5 ccm $^n/_{10}$-Soda und 250 ccm Mononatriumuratlösung (= 0,204 U) hinzugefügt und 4 Stunden bei 35 bis 37° geschüttelt. Wiedergefunden

in Kolben a: 0,171 U, in Kolben b: 0,133 U,
zerstört also „ „ a: 0,033 „ „ „ b: 0,071 „

Es handelte sich demnach um eine Hemmung von ca. 50%, ein Ergebnis, das bei der intensiven Proteolyse eher für eine große Widerstandskraft des uricolytischen Ferments gegenüber den Proteasen spricht.

Zur weiteren Klärung habe ich folgende Versuche angestellt.

Versuch 42.

50 g M.-P., 350 ccm H_2O, 15 ccm $^n/_{10}$-Soda 5 Tage bei 37°, bei Tage 2stündlich geschüttelt.

Nach Zusatz von 30 g NaCl und 1,5 ccm Eisessig koaguliert und nach Zusatz von 2 ccm Formalin erhitzt und filtriert.

In 25 ccm Filtrat nach Kjeldahl 0,028 G.-St. In 295 ccm Filtrat nach Schmid-Krüger 0,089 U und 0,012 P.-B. (Versuch a.)

Dem Parallelversuch werden 25 ccm A.-P.-L. (dafür 25 ccm H_2O weniger) und 2 g R.-N.-P. hinzugefügt. Gefunden werden hier in 25 ccm Filtrat 0,032 G.-St., in 285 ccm Filtrat 0,117 U und 0,042 P.-B. (Versuch b.)

Berechnet man die Werte in beiden Versuchen auf 350 ccm und erhöht nach Analogie von Versuch 40 auf Grund des Eiweißzuwachses im Versuchsgemisch von 20% bei dem Versuch a) den Stickstoffwert um 12,8%, die Purinwerte um 17,6%, so ergibt sich für

a)	0,442 G.-St.	0,124 U.	0,014 P.-B.
b)	0,462 „	0,143 „	0,050 „

Es sind demnach nur 0,019 U aus den hinzugefügten Amidopurinen gebildet worden = 18% der theoretisch möglichen Menge[1]).

Man könnte nun ferner annehmen, daß die Desamidasen und Xanthinoxydasen durch die Bedingungen der Autolyse soweit geschwächt worden wären, daß sie sozusagen nur für den eigenen Bedarf ausgereicht hätten. Dem widerspricht aber folgender

Versuch 43.

100 g M.-P., 50 ccm A.-P.-L., 500 ccm H_2O, 2,5 ccm Toluol-Chloroform 7 Tage bei 37°, bei Tage 2stündlich geschüttelt. Am 1. Tage werden 20 ccm, am 3. und 5. Tage je 5 ccm $^n/_{10}$-Soda hinzugefügt.

---

[1]) Ein Versuch, der diesen beiden parallel lief und neben M. P nur R.-N.-P., keine A.-P.-L. enthielt, ging verloren.

Gefunden in 25 ccm Filtrat 0,050 G.-St., in 510 ccm Filtrat 0,331 U.

Berechnet man auf 600 ccm Gesamtflüssigkeit, so ergeben sich 1,200 G.-St., 0,389 U.

Im Kontrollversuch (ohne A.-P.-L.) fanden sich auf 600 ccm berechnet 1,210 G.-St., 0,183 U.

Es waren demnach 0,206 U aus 50 ccm Amidopurinlösung gebildet worden = 92% der Theorie.

Ich resümiere:

Nahezu totale Hemmung des uricolytischen Fermentes der Rinderniere durch die frische Rindermilzpulpa sowohl im kurzen, wie im langdauernden Versuch, starke Hemmung der Purindesamidasen und -oxydasen der Rindermilz durch das Rindernierenpulver, dagegen keine Hemmung der autolytischen Harnsäurebildung aus Rindermilz durch das Nierenpulver. Eine Erklärung für diesen auffälligen Unterschied glaube ich in der Annahme gefunden zu haben, daß es sich hier um verschiedene Fermentwirkungen handelt.

Nach A. Schittenhelm und K. Wiener[1]) braucht die Harnsäurebildung bei der Organautolyse ihren Weg nicht notwendig über die freien Purinbasen zu nehmen, es ist vielmehr noch ein zweiter Weg durch die Desamidierung und Oxydierung der Purine innerhalb des Nucleinsäuremoleküls resp. höherer Spaltungsprodukte offen. Die neueren Studien über die Spaltungsprodukte verschiedener Nucleinsäuren, die besonders Levene[2]) gepflegt hat, haben zur Auffindung glucosidartiger Substanzen geführt, die aus Purinbase und Pentose bestehen und Nucleoside genannt werden. Die nächsthöheren Verbindungen, die daneben noch ein Phosphorsäuremolekül enthalten, sind die Nucleotide, deren einer Vertreter, die Inosinsäure, schon v. Liebig bekannt war.

Die Nucleotide sind dann zu den eigentlichen Nucleinsäuren oder Polynucleiden verbunden. Es kann nun, wie Levene und Jacobs[3]) zeigen, das Guanosin = Guaninnucleosid relativ leicht mit Hilfe von salpetriger Säure in das Xanthinnucleosid oder Xanthosin übergeführt werden. Ebenso leicht gelingt die Überführung von Adenosin in das Spaltungsprodukt der Inosinsäure, das Hypoxanthinnucleosid. Dieser Umstand macht es wahrscheinlich, daß auch durch Fermenttätigkeit eine solche Umsetzung leicht vor sich geht, zumal das Guanosin von den

---

[1]) A. Schittenhelm und K. Wiener, Über den Abbau der Nucleinsäure durch Organfermente. Zeitschr. f. physiol. Chem. 77, 77, 1912.

[2]) Levene, Über die Hefenucleinsäure. Diese Zeitschr. 17, 120.

[3]) P. A. Levene und A. W. Jacobs, Über die Hefenucleinsäuren III. Chem. Berichte 3, 3150, 1910.

genannten Autoren[1]) auch in der Pankreasdrüse und anderer Organe aufgefunden worden ist und Schittenhelm und Wiener[2]) seine Überführung in Harnsäure durch die Rindermilz nachweisen konnten.

Die Beobachtung von Schittenhelm und Schmid[3]), daß bei der Schweinemilz das in organischer (namentlich körpereigner) Bindung vorhandene Guanin relativ leicht desamidiert wird, während das freie Guanin, wie es schon Jones[4]) angab, wenn überhaupt, nur in ganz geringem Maße umgesetzt wird, führt die erstgenannten Autoren zu der Annahme eigner Nucleosindesamidasen, die neben den Purindesamidasen im Organismus tätig sind. Zu ganz analogen Schlüssen kommen S. Amberg und W. Jones[5]) hinsichtlich Adenin und Hundeleberextrakt.

Das Ergebnis meiner Versuchsreihe scheint mir ein Beweis dafür zu sein, daß die Umsetzung der Purinkörper bei der Autolyse der Rindermilz ausschließlich oder doch in überwiegendem Maße innerhalb der organischen Bindung vor sich geht. Es liegt nahe, anzunehmen, daß diese Umsetzung in larvierter Form auch für den Organismus Geltung hat. Ob aber diese Umsetzung ohne vorhergehende Spaltung bis zur Harnsäure, also bis zu einem „Oxynucleotid" weitergeht, wie M. Dohrn[6]) glauben möchte, muß fürs erste dahingestellt bleiben.

Jedenfalls zeigt der Gedankengang, daß die Daten, die durch Einführung freier Purinbasen in den Organismus gewonnen worden sind, nur mit einer gewissen Einschränkung für die Theorie des normalen und pathologischen Stoffwechsels verwendet werden dürfen.

Immunisierungsversuche am Kaninchen.

Den Versuch, am Kaninchen durch Einverleibung von uricolytischem Ferment ein Antiferment zu erzeugen, haben

---

[1]) Diese Zeitschr. **28**, 127, 1910.

[2]) cf. Literaturnachweis S. 115.

[3]) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **4**, 432, 1907 und Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**, 354. Zitiert nach Schittenhelm und Wiener.

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **45**, 84 und **48**, 110, 1906. Zitiert nach Schittenhelm und Wiener.

[5]) S. Amberg und W. Jones, Über die bei der Spaltung der Nucleine vorkommenden Fermente. Zeitschr. f. physiol. Chem. **73**, 407, 1911.

[6]) M. Dohrn, Über die Wirkung des Atophans, mit einem Beitrag zur Theorie der Gicht. Zeitschr. f. klin. Med. **74**, Heft 5 u. 6.

meines Wissens bis jetzt nur Wiechowski und Wiener[1]) unternommen. Sie konnten bei intravenöser Einverleibung von im ganzen 18 ccm einer wirksamen Emulsion entsprechend 0,77 g Hundelebertrockenpulver kein hemmendes Immunserum erzeugen.

Ich habe mich durch einen Vorversuch davon überzeugt, daß normales Kaninchenserum die durch Rindernierentrockenpulver erzeugte Uricolyse nicht hemmt.

Versuch 44.

4 Kolben von 500 ccm werden mit je 0,3 R.-N.-P., 0,076 U (als Monourat), 0,05 Soda und 100 ccm H_2O beschickt. Dem Kolben 1 und 2 werden außerdem je 15 ccm normales Kaninchenserum hinzugefügt.

24 Stunden bei 37°, 2stündlich geschüttelt.

Wiedergefunden:

1. 0,031 U, 2. 0,027 U, 3. 0,030 U, 4. 0,026 U.

Ich habe meine Versuche an 8 Kaninchen vorgenommen. Von diesen wurde Kaninchen A mit Hundelebertrockenpulver, die anderen mit einem entsprechenden Präparat aus Rinderniere behandelt. Die Behandlung geschah bei 6 Kaninchen ausschließlich durch intraperitoneale Einspritzung einer Aufschwemmung von feinst gepulvertem Organtrockenpulver in 0,05%iger Sodalösung. 1 Kaninchen wurde mit intravenösen Injektionen eines wirksamen Zentrifugats vorbehandelt, ein zweites erhielt anfänglich 8 subcutane Injektionen desselben Präparats.

2 Kaninchen scheiden für die Beurteilung aus, da sie eingingen, ohne daß Blut gewonnen worden war. Hierzu gehörte auch das mit Hundeleber behandelte Tier. Die Protokolle der übrigen werde ich, nach der Menge der einverleibten Substanz geordnet, folgen lassen.

Kaninchen B, 2100 g. Am 6. III. 1,0 R.-N.-P. intraperitoneal, rapider Gewichtsverlust bis 1680 g. Gewicht steigt wieder vom 13. III. an. Am 15. III. 0,5 R.-N.-P. intraperitoneal. Wegen eines bedrohlichen Collapses bald nach der zweiten Injektion getötet durch Entbluten. 17 ccm Serum.

Versuch 45.

0,140 U (als Monourat), 0,1 Soda, 17 ccm Immunserum, 200 ccm H_2O. 4 Stunden bei 37° im Schüttelapparat. Wiedergefunden: Spuren U.

[1]) cf. Literaturnachweis S. 102.

Kontrolle (mit 17 ccm Pferdeserum): Wiedergefunden: —

Die 0,3 R.-N.-P. zerstörten nach anderen Versuchen im Höchstfalle 0,150 U, so daß hier nur eine sehr geringe Hemmung entgangen sein könnte, falls überhaupt eine solche vorhanden war.

Kaninchen C, 2880 g. Am 14. III. 0,6 R.-N.-P. intraperitoneal, am 22. III. 1,2 R.-N.-P. intraperitoneal, am 28. III. 1,5 R.-N.-P. intraperitoneal. Gewicht am 31. III. 2025 g. Entblutet am 1. IV. 17 ccm Serum.

Versuch 46.

0,2 R.-N.-P., 0,140 U (Monourat), 0,1 Soda, 17 ccm Immunserum, 200 ccm H_2O. 3 Stunden bei 37° im Schüttelapparat. Wiedergefunden: 0,075 U.

Kontrollversuch (Pferdeserum): Wiedergefunden: 0,070 U.

Kaninchen D, 2100 g. Am 6. III. 1,0 R.-N.-P. intraperitoneal, am 14. III. 0,6, am 23. III. 0,8, am 29. III. 1,0. Getötet am 1. IV. Gewicht 1820 g. 15 ccm Serum.

Keine Hemmung.

Kaninchen E, 2800 g. Zur Behandlung dieses Kaninchens wurde eine Fermentlösung hergestellt. 10 g R.-N.-P. wurden mit 350 ccm 0,05 %iger Sodalösung angerieben und in zwei „Fischblasen" 3 Tage lang gegen strömende 0,05%ige Sodalösung dialysiert. Die Anreibung wurde dann zentrifugiert. 30 ccm des Zentrifugats zersetzten von 0,140 U (Monourat) 0,060 g.

Das Kaninchen erhält vom 16. III. bis 6. IV. 2- bis 3 tägig 30 ccm obigen Zentrifugats subcutan, im ganzen 260 ccm. Am 19. IV. 0,5 R.-N.-P. intraperitoneal, am 26. IV. 0,5, am 5. V. 1,0. Am 10. V. werden dem Kaninchen 20 ccm Blut entnommen.

Versuch 47.

0,2 R.-N.-P. + 0,084 U (Monourat), 0,05 Soda, 10 ccm Immunserum, 100 ccm H_2O. 4 Stunden bei 37° geschüttelt. Wiedergefunden: 0,025 U.

Kontrolle (Pferdeserum): 0,035 U.

Das Kaninchen ging dann bei einer der nächsten Injektionen plötzlich ein, ohne daß mehr Blut gewonnen werden konnte.

Kaninchen F, 2540 g. Vom 3. IV. bis zum 2. VII. mit intraperitonealen Injektionen behandelt. Es erhielt im ganzen 12 g R.-N.-P. in Dosen 0,8 bis 1,5 g, mit 10 bis 15 ccm 0,05%iger Sodalösung angerieben. Entblutet am 22. VII. Gewicht 2100 g.

Versuch 48.

1,0 R.-N.-P., 0,102 U (Monourat), 5 ccm $^n/_{10}$-Soda, 27 ccm Immunserum, 100 ccm H_2O.

4 Stunden bei 37° im Schüttelapparat. Wiedergefunden: 0,064 U.

Kontrolle (mit 27 ccm normalem Kaninchenserum): 0,065 U.

Kaninchen G, 2530 g. Erhält am 3. IV. zuerst 4 ccm, am 7. IV. und am 11. IV. je 10 ccm des unter Kaninchen E beschriebenen Zentrifugates intravenös. Vom 19. IV. bis zum 7. VII. intraperitoneale Injektionen von im ganzen 11 g R.-N.-P. Entblutet am 29. VII.

Versuch 49.

1,0 R.-N.-P., 42 ccm Immunserum, 0,102 U, 5 ccm $^{n}/_{10}$-Soda, 100 ccm H_2O. 6 Stunden bei 37° geschüttelt. Wiedergefunden: 0,036 U.

Kontrollversuch (mit 42 ccm Rinderserum): Wiedergefunden: 0,041 U.

Das Sektionsergebnis war folgendes: 1 Kaninchen zeigte eine allgemeine Peritonitis, 2 Kaninchen starben am Chok kurz nach einer Injektion, ohne daß stärkere peritoneale Veränderungen vorhanden waren. Von den übrigen entbluteten Tieren zeigten zwei kleine abgekapselte Abscesse im Bauchraume, ein Tier einen größeren Absceß der Bauchwand. Bei dem längere Zeit subcutan gespritzten Tiere bildeten sich bei den späteren Injektionen derbe Infiltrate der Subcutis aus, die aber nicht vereiterten.

Das Ergebnis der Immunisierungsversuche war also ein negatives. Es gelang trotz langdauernder und recht intensiver Behandlung nicht, beim Kaninchen ein hemmendes Antiserum gegen das uricolytische Ferment der Rinderniere zu erzeugen.

Über die Rolle der Säure im Kohlenhydratstoffwechsel. Über Säurediabetes.

Von

Herbert Elias.

(Aus der I. medizinischen Universitätsklinik in Wien.)

(Eingegangen am 27. Oktober 1912.)

Schon von jeher haben sowohl den physiologischen Chemiker wie den Kliniker die Beziehungen von Säure oder Alkali zu den Kohlenhydraten im Organismus beschäftigt.

Schon aus dem 7., 8. und 9. Dezennium des vorigen Jahrhunderts wird uns über Glucosurien bei oraler und intravenöser Einverleibung von Mineralsäuren [Naunyn[1]), Frerichs[2]), Pavy[3]), Külz[4])] und von organischen Säuren berichtet [Goltz[5]), Külz]. Naunyn und viel später Löwy[6]) betonen die Unregelmäßigkeit dieser Erscheinung.

Ungefähr zu der Zeit beobachtete P. Ehrlich[7]) an Fröschen, die er in saure Zuckerlösung gelegt hatte, einen Glykogenabbau, in alkalischer Zuckerlösung Glykogenaufbau.

Das erstemal wird durch die Schule von Hoppe-Seyler das Auftreten von Säuren unter physiologischen oder eigentlich pathologischen Bedingungen im Zusammenhang mit Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel beschrieben.

Vor allem hat Araki gezeigt, daß bei CO Gas, Amylnitritvergiftung oder Sauerstoffmangel Glykogenschwund in der Leber und im Muskel verbunden mit Hyperglykämie, Glucosurie und Acidosis eintritt, wobei Milchsäure und Zucker aus dem mobilisierten Glykogen entstehen. Schon vorher waren bei vielen zur Glucosurie führenden Giften (Morphin, Curarin,

---

[1]) Reichert und Duboissches Archiv **1868**, 413.

[2]) Über Diabetes, Berlin 1884, 30.

[3]) Der Diabetes mellitus 1877. Nach Naunyn zitiert: Diabetes mellitus, Wien 1898.

[4]) Beiträge zur Lehre vom künstlichen Diabetes. Arch f. d. ges. Physiol. **24**, 103, 1881.

[5]) Centralbl. f. med. Wiss. **1867**, 45. Zit. nach Löwy, s. unten.

[6]) Handb. d. Pathol. d. Stoffw. von C. v. Noorden **2**, 669.

[7]) 25 Jahre später publiziert Arch. f. d. ges. Physiol. **121**, 236.

Amylnitrit, Blausäure, Strychnin, Veratrin) ebenso wie bei Abkühlungs- oder Aderlaßhyperglykämie die Erscheinungen des Sauerstoffmangels, also auch Milchsäure im Blut oder Harn nachgewiesen worden [Araki[1]), Zillessen[2]), Saito und Katsuyama[3]), Irisawa[4]), Hoppe-Seyler[5]), dann Mering[6]), Geppert[7]), Minkowski[8]) und andere].

Doch wird der Beweis irgendeines ursächlichen Zusammenhanges zwischen dem Aufteten von Säure und Hyperglykämie resp. Glucosurie in den Arbeiten der Straßburger Schule nicht versucht. Araki schreibt gegen Ende seiner vierten abschließenden Mitteilung S. 470, es würde „damit die Ausscheidung von Zucker und Milchsäure im Harn noch gar nicht erklärt sein".

Später hat Ruschhaupt[9]), auf Versuche von Buhl[10]) fußend, durch Acetonvergiftung Glucosurie erzeugen können. Nach den Untersuchungen von F. Müller[11]) ist bei den Versuchen die durch die Acetonnarkose hervorgerufene Dyspnoe und Abkühlung der wirksame Faktor, der zur Traubenzucker- oder Glucuronsäureausscheidung führt. Vgl. Versuche von Paul Mayer[12]) und Brat[13]).

Erst viel später taucht, wenn auch nur als Hypothese, die Vorstellung eines Kausalnexus zwischen Säure und Glykogenmobilisierung auf. 1907 schreibt v. Noorden[14]) in bezug auf Zuckerabgabe aus der Leber in das Blut: „Die Regulierung erfolgt durch ein chemisches Signal, das das Blut selbst der Leber übermittelt (Milchsäuregehalt?)"

Endlich 1911 gibt Morawitz[15]) auf dem Naturforschertag in Karls-

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 335 und 546; **19**, 422.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, 387.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, 214.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, 340.

5) Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, 476 und Festschrift d. Assistenten f. Virchow, Berlin 1891.

6) Arch. f. Anat. u. Physiol. **1877**, 379.

7) Über das Wesen der Blausäurevergiftung, 1889, zitiert nach Araki.

8) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **19**, 233.

9) Über Acetonglucosurie. Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol. **44**, 127, 1900.

10) Über diabetisches Koma. Zeitschr. f. Biol. **16**, 413, 1880.

11) Über Acetonglucosurie. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **46**, 61, 1901.

12) P. Mayer, Verein f. innere Medizin z. Berlin, 4. Februar 1901.

13) Verein f. innere Medizin z. Berlin, 25. Februar 1901.

14) Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. Berlin, Hirschwald 1907.

15) Verhdl. d. Ges. Deutsch. Naturf. u. Ärzte **1911**. Referat: Innere Sekretion, S. 12. Nur eben das Notwendigste an Literaturangaben sei hier angeführt, das Streben nach Vollständigkeit würde nur zu einer außerordentlich schleppenden Darstellung führen und wäre um so überflüssiger, als ich bald an anderer Stelle zusammenfassend dieses Thema erschöpfend zu behandeln habe.

ruhe geradezu der Meinung Ausdruck, daß die durch Muskelarbeit entstehende Milchsäure zur Glykogenmobilisierung führt, und sucht den Beweis dadurch zu erbringen, daß er in Gemeinschaft mit Zahn den Blutzucker bei unter Sauerstoffmangel gesetzten Tieren untersucht. Er findet ihn auch genau so wie vor Jahren die Hoppe-Seylersche Schule stets erhöht; doch läßt diese Versuchsanordnung nach unserem heutigen Wissen eine andere Deutung zu. Nach den Untersuchungen von Starkenstein[1]) ist die asphyktische Hyperglykämie auf zentrale Reizung des N. splanchnicus zurückzuführen, die bedeutende Veränderungen in der histologischen Struktur der Nebennieren selbst hervorruft und nach doppelseitiger Splanchnotomie ausbleibt. Damit ist der von Morawitz versuchte Beweis hinfällig geworden, doch ist eine additive Wirkung der Säure beim Zustandekommen dieser Hyperglykämie durch die Befunde von Starkenstein durchaus noch nicht ausgeschlossen.

Trotz alledem schien diese Vorstellung der Glykogenmobilisierung durch Säure mit Rücksicht auf die früher zitierten älteren Arbeiten und auf physikalisch-chemische Ergebnisse der letzten Jahre, sowie auf mannigfaltige klinische Erfahrungen sehr viel Wahrscheinlichkeit für sich zu haben, und eine Untersuchung dieser Verhältnisse erschien um so lockender und aussichtsreicher, als es nicht bloß eine toxikologische Spezialerfahrung mehr zu gewinnen galt; vielmehr stand ja zu erwarten, daß es möglich würde, ein wenig Licht in die noch recht dunkle und doch so wichtige Frage der Kohlenhydratmobilisierung im allgemeinen bringen zu können, da Säuren sowohl im physiologischen, aber noch viel mehr im pathologischen Organismus entstehen. An dieser Stelle soll aber diese Frage nur rein experimentell behandelt werden[2]).

Wie weit die Säure-Glykogenmobilisierung die regelmäßige Autoregulation der Blutzuckerhöhe bedeuten kann (zu wenig Kohlenhydrate intermediär führen zu Säurebildung, Säurebildung zu Kohlenhydratausschwemmung), wie weit sie zur Klärung des verschiedenen Verhaltens leichter und schwerer Diabetiker gegen säurebildende Vorgänge (Arbeit) oder gegen säurebildende Nahrungsmittel (tierische und pflanzliche Eiweiße), zur Erklärung oder zum besseren Verständnis verschiedener, mit Säureintoxikation einhergehender Krankheitsbilder (Diabetes, Hungerdia-

---

[1]) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 10, 78.

[2]) Vgl. Elias, Ber. d. Ges. f. inn. Med. und Kinderheilkunde. Wien, 14. März 1912.

betes, Nephritis, Phosphorvergiftung, CO-Vergiftung, Erstickung, Fieber), schließlich zur Klärung aller oben zitierten, mit O-Mangel verbundenen Vergiftungen herangezogen werden kann, das sind Fragen, die an der Hand entsprechender, zum Teil klinischer Versuche besser an anderer Stelle erörtert werden sollen.

Säurevergiftung an Kaninchen.

Die ersten Versuche galten also der Frage, ob Säure Glykogen mobilisiert. Als Applikationsart der Säure wurde die Walthersche Versuchsanordnung[1]) gewählt. Die sich dadurch ergebenden Verhältnisse sind ja in den meisten übrigen Punkten gründlich durchgearbeitet, durch Blutgasanalysen festgelegt, so daß man sich auf diesem durchaus gut bekannten Boden manchen Kontrollversuch ersparen konnte. Auch kommt diese Versuchsanordnung bei nicht letalen Dosen den im pathologischen Individuum sich ergebenden Verhältnissen wohl am nächsten. Die ersten nach dieser Methode angestellten Versuche scheiterten an der Glykogenarmut der Tiere: Versuch- und Kontrolltiere zeigten am Schluß des Versuches in gleicher Weise nur Spuren von Glykogen in der Leber. Dadurch gewitzigt schickte ich bei allen Tieren eine Glykogenmästungsperiode voraus, um dann bei den Kontrolltieren auch weiterhin Zuckerlösungen, bei den Versuchstieren dieselben Mengen von Zucker in demselben Volumen, aber in Säure gelöst, per os folgen zu lassen. Zum Vergleiche diente der Glykogengehalt der Leber.

Um zunächst zu erfahren, ob dieser Weg überhaupt zum Ziele führt, verwendete ich ohne weiteres die von Walther als gewöhnlich letale Dosis angegebene Säuremenge. Das Glykogen wurde in Doppelbestimmungen nach Pflüger und in der Fortsetzung durch Polarisation nach vorausgegangener Aufhellung durch Rhodankalium [Neubauer und Porges[2])] bestimmt. Der Zucker wurde jodimetrisch nach Citron bestimmt.

---

[1]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 7, 148, 1877.

[2]) Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels 5, 209, 1910.

Versuch 1.

Einverleibung von Säure und Zucker.

Nach 1 Tag Hunger am 17. X. in 24 Stunden 3 mal 15 g Glucose per os. Am 18. X. 7^{00} 20 g und 10 Stunden später 15 g Glucose per os.

Kaninchen	Nr. 92 1900 g	Nr. 91 2000 g	Nr. 53 2300 g	Nr. 62 2100 g	Nr. 94 2200 g	Nr. 48[1]) 1950 g	Nr. 7 1800 g	Nr. 1 1900 g
18. X. 6^{10} – 19. „ 7^{33} Per. 1	je 14 g Glucose in 70 ccm H_2O				je 14 g Glucose in 70 ccm n/4-HCl			
	„ 14 „ „ „ 70 „ „				„ 14 „ „ „ 70 „ „			
2^{00} – 3^{00}—5^{00} „ 2	„ 14 „ „ „ 70 „ „				„ 14 „ „ „ 70 „ „			
	entblutet							
Zucker im Harn aus Periode 1	0	0	0	0	1,856 g	0	0,864 g	0
„ „ 2	0	0	0	0	0,549 g	0	0,150 g	1,281 g
Glykogen in der Leber . . .	10,1 %	6,8 %	7,4 %	9,3 %	1,8 %	0,98 %	0,45 %	3,3 %
Nebennieren-Chromierbarkeit	++	++	++		++		++	++

[1]) Diarrhöen.

Diese Versuchsreihe ergibt klar, daß die Tiere, die Säure erhalten hatten, trotz der ihnen zugeführten großen Zuckermengen minimale Glykogenmengen in der Leber gespeichert haben, während die Kontrolltiere, denen ja nur dieselbe Menge Zucker zugeführt worden war, große Glykogenvorräte aufwiesen (durchschnittliches Verhältnis fast 6 : 1).

Doch läßt sich gegen diese Versuchsreihe, in der die Tiere sub finem vitae zur Glykogenbestimmung kamen, mit Recht der Einwand erheben, daß die gefundenen Verhältnisse nicht zwingend durch Säure hervorgerufen sein müssen, vielmehr auf den agonalen Zustand der Tiere zurückzuführen seien. Dazu kam noch ein Bedenken: Diese Tiere zeigten zum Teil nach der dritten Waltherschen Dosis die charakteristische, große Säureatmung. So war zunächst durchaus nicht ausgeschlossen, daß eine durch Asphyxie erzielte Nebennierenwirkung vorliege. Zwar konnte die histologische Untersuchung der Nebennieren einen Teil der Bedenken zerstreuen. Die über 14 Tage chromierten, dann schwach mit Hämalaun und Eosin nachgefärbten Paraffinschnitte aus den Nebennieren ergaben sowohl in diesem wie auch in allen späteren Versuchen normale Verhältnisse. Doch immerhin galt es jetzt eine Versuchsanordnung zu finden, bei der eine möglichst geringe Säuremenge ausreichend war, um deutliche und überzeugende Differenzen im Glykogenbestand der Versuchs- und Kontrolltiere hervorzu-

rufen, eine Säuremenge, die das Befinden der Tiere dabei, soweit es sich eben beurteilen läßt, überhaupt nicht beeinträchtigt.

Da mußten sich, wie sich voraussehen ließ, zweierlei Schwierigkeiten ergeben:

1. lassen sich Kaninchen auch nach vorausgegangenen Hungertagen nicht ganz gleichmäßig mit Glykogen anmästen; größere Schwankungen im Glykogenbestand der Kontrolltiere machen kleinere Differenzen zwischen Versuchs- und Kontrolltieren unverwendbar;

2. ist die Säureempfindlichkeit der Kaninchen individuell außerordentlich verschieden. Siehe z. B. Versuchstier Nr. 883 aus Versuch 8. Dem Gewichte nach berechnet, sollte in der angegebenen Zeit nach Walther jede Säuregabe über 225 ccm $^{n}/_{4}$-Säure tödlich wirken; das Tier hat zur maximalen Säurevergiftung 460 ccm $^{n}/_{4}$-Säure gebraucht.

Was den ersten Punkt betrifft, so führte ich die verhältnismäßig sehr geringen Glykogenvorräte mancher Tiere auf die bei der kontinuierlichen Zuckerfütterung folgenden Diarrhöen zurück. Tatsächlich konnte ich auch durch zugemischtes Tannalbin gleichmäßigere Verhältnisse schaffen. Die vorausgeschickten Hungertage sollten den Magen etwas entleeren und so für Zucker und Säure möglichst günstige gleichmäßige Resorptionsbedingungen bringen. Viele Versuche mußten vor Verwendung dieser kleinen Kniffe als unbrauchbar verworfen werden, darum seien diese anscheinend so nebensächlichen, mir später recht wichtig erscheinenden Angaben hier angeführt.

Der zweite Punkt läßt sich nicht ganz vermeiden. Nach zwei Waltherschen Säuredosen erscheinen ausnahmsweise manche Tiere sehr matt und elend und andererseits zeigten Tiere nach der fast doppelten letalen Dosis noch durchaus kein abnormes Verhalten[1]). So fällt auch tatsächlich in den Serienversuchen hier und da ein Tier aus der Reihe, und aus den recht zahlreichen, angestellten Versuchen seien nur einige, aber darunter absichtlich auch solche etwas unstimmige angeführt (Kaninchen Nr. 110 aus Versuch 3). Zur Bestimmung des Blutzuckers wurde nach Schenk enteiweißt und nach Bertrand mit Permanganat titriert.

---

[1]) Um zu untersuchen, ob die durch Säure mobilisierten Kohlenhydratmengen genügen, um ein Zuckerfieber zu erzeugen, wurden die Tiere rektal gemessen. Ein auch nur einigermaßen regelmäßiger Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrolltieren in der Temperatureinstellung war vielleicht auch der individuell verschiedenen Säureempfindlichkeit der Tiere wegen nicht zu konstatieren.

Versuch 2.

Einverleibung von Zucker und geringeren Säuredosen.

Nach 2 Tagen Hunger: in 24 Stunden (vom 10. II. 8⁰⁰ bis 11. II. 8⁰⁰) 3mal 17 g Glucose + 0,1 g Tannalbin per os.

Kaninchen	Nr. 253 2000 g	Nr. 249 1900 g	Nr. 268 1700 g	Nr. 218 2000 g
11. II. 8⁰⁰ Per. 1	18 g Glucose in 90 ccm H_2O	18 g Glucose in 90 ccm H_2O	16 g Glucose in 80 ccm n/4-HCl	18 g Glucose in 90 ccm n/4-HCl
12. „ 7³⁰	15 g Glucose in 75 ccm H_2O	15 g Glucose in 75 ccm H_2O	13 g Glucose in 65 ccm n/4-HCl	15 g Glusose in 75 ccm n/4-HCl
10⁴⁰—11⁵⁰ „ 2	entblutet			
Zucker im Harn aus Periode 1 . . .	0	0	0	0
„ 2 . . .	0	0	790 mg	556 mg
Blutzucker	1,85 ‰	1,31 ‰	4,69 ‰	4,77 ‰
Glykogen i. d. Leber	12,1 %	12,9 %	9,66 %	7,80 %
Nebennieren-Chromierbarkeit . .	++		++	++

Versuch 3.

Einverleibung von Zucker und geringeren Säuredosen.

Nach 2 Hungertagen am 25. I. um 8⁰⁰, 12⁰⁰, 9⁰⁰ je 17 g Glucose in 20%iger Lösung und je 1mal 0,1 g Tannalbin.

Am 26. I. um 8⁰⁰ und 2⁰⁰ je 17 g Glucose in 20%iger Lösung und je 2mal 0,1 g Tannalbin.

Kaninchen	Nr. 105 1700 g	Nr. 166 1700 g	Nr. 158 1800 g	Nr. 145 1600 g	Nr. 110[1] 1700 g
26. I. 8⁰⁰ Per. 1	15 g Glucose in 75 ccm Wasser		15 g Glucose in 75 ccm n/4-HCl		
27. „ 8⁰⁰	12 „ „ „ 60 „ „		12 „ „ „ 60 „ „		
12⁰⁰—2⁰⁰ „ 2	entblutet				
Zucker im Harn aus Periode 1 . . .	0	0	0	13,8 mg; vergärt	0
„ 2	0	0	70 mg; vergärt	289 „ „	0
Blutzucker	1,1 ‰	1,2 ‰	—	6,08 ‰	1,0 ‰
Glykogen i. d. Leber	11,54 %	11,42 %	10,80 %	8,09 %	12,3 %
Nebennieren-Chromierkeit	++	++	++	++	++

[1]) Oben zitierter, unstimmiger Versuch.

Diese Versuchsreihen zeigen einwandfrei, daß es auch möglich ist, durch Säuremengen, die äußerlich an dem Tiere keinerlei Veränderungen hervorrufen, die nach den Analysen der Blutgase von Walther eine Säureintoxi-

kation von der Bedeutung eines schweren Diabetes setzen, einen relativ deutlichen Glykogenschwund, eine bedeutende Hyperglykämie und eine starke Glucosurie zu erzielen[1]).

Der Einfachheit halber finden sich diese Erscheinungen im Nachstehenden kurz unter dem Namen **Säurediabetes** zusammengefaßt.

Es seien die CO_2-Werte, die **Minkowski** (Mitteilungen aus der Königsberger med. Klinik 1888, S. 174, zit. nach **Magnus-Levy**) im Blutes eines komatösen Diabetikers gefunden hat, mit den Blutgasanalysen **Walthers**, die den Säuremengen im Versuch 1 und 2 entsprechen würden, verglichen.

	Normal	Säurevergiftung
Mensch	30,6 % CO_2	im Koma 3,3 % CO_2
Kaninchen . .	25,8 „ „	entsprechend Vers. 1 ca. 2,54 %
		„ „ 2 „ 8,8 %

Versuch 4.

Säurediabetes und Chloralhydrat.

Am 15. II. Hunger bis ?
Am 16. II. um 12^{30} je 17 g Glucose in 20 %iger Lösung per os.

Kaninchen		Nr. 265 2250 g	Nr. 216 2200 g	Bemerkung
16. II. 7^{00}	Per. 1	Etwas weniger als 19 g Glucose in 95 ccm n/4-HCl	19 g Glucose in 95 ccm n/4-HCl	
17. „ 8^{30}		17 g Glucose in 85 ccm n/4-HCl	17 „ „ „ 85 „ „	
8^{32}	Per. 2		3/4 ccm 50 %iges Chloralhydrat subcutan	
9^{15}			1/2 ccm 50 %iges Chloralhydrat subcutan	schw. Narkose. Pupillen weit. Reflexe fehlen
12^{00}		Atmung vertieft	Cornealreflex gering	
12^{15}		entblutet		
12^{30}			Atmet kaum, entblutet	
Zucker im Harn aus Periode 1 . . .		0	0	
„ 2 . . .		0	10 1/2 ccm titr. 1,54 % = 161,7 mg	
			10 1/2 „ vergor. 1,1 „ = 110,5 „	
Blutzucker		1,23 %	6,50 %	
Glykogen i. d. Leber		6,7 %	6,0 %	
Nebennieren-Chromierbarkeit . .		++		

[1]) Vgl. **Kraus**, **Lubarsch-Ostertag**, Jahrg. I/2, Autointoxikationen, S. 580, und **Magnus-Levy**, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **42**, 149, 1899 und **45**, 389, 1901.

Um der Rolle nachzugehen, die die Nebennieren bei diesen Erscheinungen zu spielen hatten und die durch den gleichmäßig intakten histologischen Befund bei allen Versuchen ohnehin recht in Frage gestellt schien, wurde ein Chloralhydratversuch angestellt. Bei „Nebennierenglucosurien“ hatten Starkenstein[1]) und Neubauer[2]) durch tiefe Chloralhydratnarkose eine Hemmung beobachten können.

Der Versuch 4 zeigt im Gegenteil eine Förderung der Glucosurie durch Chloralhydrat im Vergleiche zu dem ungefähr gleich schwach mit Säure vergifteten Kontrolltier, eine Förderung, die wohl nur zum sehr geringen Teil durch die reduzierende Glucuronsäure vorgetäuscht werden kann, wie das Resultat der Vergärungsprobe beweist.

Doch wurde bald dieser etwas komplizierte und durch die verschiedene Tiefe der Narkose unsichere Weg der pharmakologischen Nebennierenausschaltung zugunsten der operativen Methode der Splanchnicotomie verlassen.

Versuch 5.

Säurediabetes nach doppelseitiger Splanchnicotomie.
29. II. und 1. III. Hungertage.

Kaninchen	Nr. 339 1900 g	Nr. 377 2050 g	Nr. 369 2100 g
1. III. 7^{00}	alle 17 g Glucose in 20%iger Lösung, per os		
2. „ 8^{00}	„ 17 „ „ „ 20 „ „ + 0,1 Tannalbin		
12^{00}	„ 10 „ „ „ 20 „ „ + 0,1 „		
4^{15}—5^{45}	„ doppelseitig splanchnicotomiert		
7^{45}	„ 18 g Glucose in 90 ccm n/4-HCl		
	„ in der Nacht gestorben		
Zucker im Harn 7^{30} ausgedrückt . .	0	0	0
Zucker im Blasenharn, dem toten Tier entnommen	(11 ccm) 1,47% 162 mg	(13 ccm) 6,36% 827 mg	(8 ccm) 0,4% 32 mg; vergärt

Aus den Versuchen 5 und 6 ergibt sich, daß auch an splanchnicotomierten Tieren dieselben Erscheinungen, soweit man es bei dieser Versuchsanordnung beurteilen kann, auch in demselben Grade Platz greifen, wie an den nicht operierten Tieren, während die splanchnicotomierten Kontrolltiere ganz im Einklange mit den Versuchen aus der Prager Schule zuckerfrei blieben.

[1]) l. c.
[2]) Diese Zeitschr. 43, 335.

Versuch 6.

Säurediabetes nach doppelseitiger Splanchnicotomie.

Am 4. III. früh nach einem Hungertag beiderseitige Splanchnicotomie.

Am 5. III. 25 g Glucose in 2 Dosen per os (7^{00} und 5^{00}).

Kaninchen	Nr. 326 2000 g	Nr. 350 2100 g	Nr. 386 2100 g
5. III. 9^{00} } Per. 1	11 g Glucose in 55 ccm H_2O	11 g Glucose in 55 ccm $^n/_4$-HCl	
6. " 8^{15} } " 2	15 " " " 75 " "	15 " " " 75 " "	
11^{15}	10 " " " 50 " "	10 " " " 50 " "	
um 11^{00} } " 3	entblutet	entblutet	
Zucker im Harn aus			
Periode 1 . . .	0	0	0
" 2 . . .	0	++	+++
" 3 . . .			2,59 %
Blutzucker	1,5 ‰	6,1 ‰	5,0 ‰
Leberglykogen . .	6,21 %	3,41 %	4,39 %
Nebennieren - Chromierbarkeit . .	++	++	

Die nächsten Versuche (7) zeigen, daß es auch möglich ist, durch Säuregaben ohne Zuckerzusatz die gleichen Erscheinungen hervorzurufen, wobei natürlich der Kontrast zwischen Versuchs- und Kontrolltieren nicht so ausgeprägt ist, aber noch außerordentlich deutlich zum Ausdruck kommt.

Diese Kontrollversuche erschienen notwendig, um zu beweisen, daß bei Säureeinwirkung nicht bloß die Glykogenanlagerung der zugeführten Zuckermengen gestört ist, womit man ja auch, wenn auch nur gezwungen, die früheren Versuche erklären könnte, sondern daß tatsächlich das schon einmal in der Leber angehäufte Glykogen durch Säure wieder als Zucker in Umlauf gebracht wird. Auf Verwendung von nur geringen Säuremengen wurde in diesen Versuchen kein Gewicht gelegt, da für die Möglichkeit, auch durch geringe Säuremengen analoge Wirkungen hervorrufen zu können, genügende Beweise in den früheren Versuchen vorliegen. Auf größere Harnmengen zur quantitativen Zuckerbestimmung durfte man natürlich nicht reflektieren, denn bedeutendere Säuremengen machen Kaninchen fast anurisch.

Schön erkennt man an dem zuerst getöteten Tier Nr. 682, das zu früh entblutet wurde, um alle Symptome des Säurediabetes ausgeprägt zu zeigen, die Entstehungsfolge dieser Er-

Versuch 7.

Einverleibung von Säure allein.

Am 5. und 6. VI. 1912 Hunger.

Am 7. VI. um 8^{00}, 1^{30}, 7^{00} je 16,5 g Glucose in 55 ccm Wasser und 2 mal 0,1 g Tannalbin per os.

Am 8. VI. um 7^{30} je 18 g Glucose in 60 ccm + 0,1 g Tannalbin, um 3^{45} je 13,5 g Glucose in 45 ccm + 0,1 g Tannalbin per os.

Kaninchen	Nr. 605 1500 g	Nr. 614 1500 g	Nr. 682 1500 g	Nr. 673 1500 g	Nr. 657 1300 g
8. VI. 9^{15} 9. „ 7^{00} 9^{45} } Periode 1	je 70 ccm $^n/_4$-HCl „ 62 „ „ „ 60 „ „			je 70 ccm phys. NaCl-Lsg. „ 62 „ „ „ „ 60 „ „ „	
10^{30} 10^{55} 11^{00} 11^{20} 11^{25} } Periode 2	60 ccm $^n/_4$-HCl entblutet	entblutet	entblutet	entblutet	entblutet
Zucker im Harn aus Periode 1 . . .	0	0	0	0	0
„ 2 . . .	+ reduziert und vergärt	+ reduziert und vergärt	0	0	0
Blutzucker	4,56%	—	4,4%	1,3%	1,3%
Glykogen i. d. Leber	2,2%	2,7%	5,8%	5,5%	5,47%
Nebennieren-Chromierbarkeit . .	++	+	++		

scheinungen. Der eben angestiegene Blutzucker, zu dessen Produktion sich die Glykogenvorräte noch nicht in merklicher Weise verringert haben, hat noch nicht den Nierenverschluß gesprengt.

Schließlich sollte noch der Beweis dafür erbracht werden, daß das Zusammengehen von Glykogenschwund in der Leber mit Hyperglykämie und Glucosurie bei Säureeinwirkung kein zufälliges Ereignis wäre, daß nicht Säure einerseits Glykogen aus der Leber zum Verschwinden bringe und andererseits eine Steigerung des Blutzuckers und eine Ausscheidung des Zuckers in der Niere unabhängig davon hervorrufe, sondern daß der vermehrte Zucker im Blut aus dem mobilisierten Glykogen durch Spaltung hervorgegangen ist. Der Beweis wurde nach der bewährten Methode der glykogenfreien Tiere geführt. Aus der glykogenfreien Leber würde auch die Säure kein Glykogen mobilisieren können und Glykämie sowie Glucosurie müßten ausbleiben. In den folgenden Versuchen wurden Kaninchen nach

Rolly[1]) durch Strychninkrämpfe glykogenfrei gemacht und dann mit Säure vergiftet. Auf gleiche Säuregaben wurde hier kein Gewicht gelegt, vielmehr darauf geachtet, den Tieren knapp ante exitum im Stadium der maximalen und dadurch etwa gleichen Säurevergiftung das Blut zu entnehmen.

Versuch 8.

Säurewirkung auf glykogenfreie Tiere.

Vom 26. VII. 1912 an Hunger.
Am 28. VII. von 4^{00} durch 2 Stunden Strychninkrämpfe.

Kaninchen	Nr. 885 2650 g	Nr. 832 2500 g	Nr. 883 2250 g	Nr. 872 2100 g
29. VII. 8^{00}		17 g Glucose in 50 ccm Wasser		
3^{00}		17 „ „ „ 50 „ „		
6^{00}	75ccm $^n/_4$-HCl	75 ccm $^n/_4$-HCl + 5 g Glucose	75ccm $^n/_4$-HCl	75ccm $^n/_4$-HCl
30. VII. 8^{00}	55 ccm $^n/_4$-HCl			
3^{00}	130 „ „			
5^{00}	80 „ „			
5^{15}				entblutet
5^{45}	entblutet			
6^{45}		120 ccm $^n/_4$-HCl	120ccm $^n/_4$-HCl	
8^{00}			entblutet	
9^{00}		entblutet		
Zucker im Harn	0	—	0	0
Blutzucker . .	1,83 ‰	2,35 ‰	1,49 ‰	1,43 ‰
Nebennieren-Chromierbarkeit	++	++	+++	++

Wie diese Versuche zeigen, bleibt an den durch Strychnin glykogenfrei gemachten Tieren Hyperglykämie wie Glucosurie aus. Daß das zwischen der Strychnin- und Säurevergiftung mit Zucker versorgte Tier trotzdem nur eine geringe Hyperglykämie zeigte, darf einen nicht wundernehmen, da die verwendete Menge von Traubenzucker in dem verhungerten und abgearbeiteten Tiere wohl noch nicht zu einer halbwegs in Betracht kommenden Glykogenanhäufung in der Leber genügt hat.

Säureversuche an durchspülten Schildkrötenlebern.

Wenn auch durch die oben angeführten Versuche eine Einwirkung der Nebennieren beim Zustandekommen dieses Säurediabetes auszuschließen war, so mußten noch zwei Einwände widerlegt werden, bevor man die Leber als Eingriffspunkt der Säurewirkung annehmen durfte:

[1]) Arch. f. klin. Med. 78, 258.

1. konnte ja, da in allen Versuchen bisher die Säure per os verabreicht worden war, eine Verätzung des Magens oder des Duodenums reflektorisch diese Erscheinungen hervorrufen, wenn dies auch sehr unwahrscheinlich schien und bei diesen Säuremengen Ähnliches noch niemals gefunden oder auch nur angenommen worden war;

2. wäre es auch möglich gewesen, diese geschilderten Erscheinungen als Adrenalinwirkung so zu deuten, wie es nach dem Muster von Kretschmer auch Regimentsarzt Dr. Kleißl[1]) für seine klinischen Versuche tut, wobei die Säure nur das Adrenalin vor dem gewöhnlichen, raschen Abbau im alkalischen Blut schützen würde, so daß es zu einer Anhäufung desselben im Blut, zu einer Adrenalinämie käme.

Daß der erste Einwand nicht zu Recht besteht, davon konnte ich mich schon durch einige wenige Versuche mit intravenös infundiertem primären und zur Kontrolle auch sekundären Natriumphosphat an Kaninchen überzeugen, Versuche, die O. Porges zu einem anderen Zweck anstellen ließ, mir aber für das Studium der dabei platzgreifenden Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels in bereitwilligster Weise zur Verfügung stellte.

Beide Einwände waren aber gleichzeitig zu entkräften, wenn es sich zeigsn ließ, daß die isolierte Kaltblüterleber, mit einer Zucker-Ringerlösung durchspült, die sonst reichlich Glykogenanhäufung hervorruft, bei geringem Säurezusatz in ihrer Glykogenspeicherung deutlich gehemmt oder gar zur Glykogenmobilisierung gezwungen wird. Die alten Versuche von F. Pick[2]), der die Leber durch Säureinjektion in den Ductus choledochus verödet und nach 5 bis 6 Stunden glykogenfrei findet, stellten einen Erfolg mit einiger Wahrscheinlichkeit in Aussicht. Um aber eine ganz allgemeine, nicht gerade der Säure zukommende Zell- oder Zellmembranschädigung, etwa durch den gewiß sehr geringen Grad der Hypertonie, auszuschließen, mußten noch Kontrollversuche mit Natriumcarbonicum-Beimischungen in der gleichen oder höheren Konzentration angestellt werden.

Da ja in diesen Versuchen die Ringerlösung blutfrei verwendet wurde, war damit die Säure isoliert, ohne jede Adrenalin-

---

[1]) Wiener med. Wochenschr. Nr. 7, 455.

[2]) F. Pick, Über die Beziehungen der Leber zum Kohlenhydratstoffwechsel. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 33, 305, 1894.

beimischung, ohne ein Hormon irgendeines anderen Organes wortwörtlich direkt an die ebenso isolierte Leber herangebracht, und das, was per exclusionem im Organismus höchstwahrscheinlich gemacht worden war, müßte sich im Idealversuch beweisen lassen.

Die recht leichte und schon vielfach in Anwendung gebrachte Grubesche Technik bedarf nicht vieler Erklärungen. Im gebrauchsfertigen Zustand enthielt die verwendete Ringerlösung NaCl 6 g, KCl 0,2 g, $CaCl_2$ 0,2 g, $NaHCO_3$ 0,1 g im Liter. Die Abbindung des rechten Leberlappens zu Beginn des Versuches wurde stets erst vorgenommen, nachdem die Flüssigkeit eine kurze Spanne Zeit durch das ganze Organ gelaufen war, um Fehler durch verschiedene Füllung der leeren Gefäße bestimmt zu vermeiden. Bei der Reinigung der zu quantitativen Bestimmungen entnommenen Leberteile wurde nicht nur Bindegewebe, Gallenblase usw. entfernt, sondern auch sorgsam darauf geachtet, daß die der früheren Ligatur zunächstliegenden Gewebsteile, die vielleicht schlechter durchströmt worden waren, von der zu verarbeitenden Gewebsprobe in Wegfall kamen. Das Glykogen wurde hydrolysiert, der dadurch entstandene Zucker jodometrisch nach Citron titriert.

Bei einigen Säureversuchen wurde die klare Durchspülungsflüssigkeit trotz des negativen Ergebnisses früherer Untersucher (in anderer Versuchsanordnung) auf ihren Glykogengehalt geprüft und dazu in Kalilauge aufgefangen, eingeengt, dann in konz. KOH 2 Stunden gekocht. Der in gewohnter Weise mit Alkohol gefällte Niederschlag wurde mit Alkohol gewaschen und, nachdem sich die Waschflüssigkeit als zuckerfrei erwiesen hatte, wieder in Wasser gelöst. Diese wässerige Lösung zeigt zunächst keine Reduktion. Nach der Hydrolyse reduziert sie deutlich Fehlingsche Lösung und vergärt. Die durch Titration bestimmte Zuckermenge wurde auf Glykogen umgerechnet.

A. Kontrollversuch.

Testudo graeca ♂, 800 g.

Durchspülungsflüssigkeit: 1 l Kaltblüter-Ringerlösung + 5 g reiner Traubenzucker 0,5%ig. Durchspülungszeit: 2^h.

	Rechter Leberlappen	Linker Leberlappen
Gewicht	11,2 g	14,0 g
Darin Glykogen absolut . . .	604,2 mg	1333,0 mg
„ „ prozentual .	5,98%	9,52%

Es haben 10 g Leber in 1^h 206 mg Glykogen gebildet.

B. Säuredurchspülungsversuch.

Testudo graeca ♂, 850 g.

Durchspülungsflüssigkeit: Konzentrierte Ringerlösung, so verdünnt und mit $^{n}/_{10}$-HCl und Zucker versetzt, daß sie einer 0,5⁰/₀igen Zucker- und $^{n}/_{200}$-HCl-Lösung entspricht. Durchspülungszeit: 25′.

	Rechter Leberlappen	Linker Leberlappen
Gewicht	11,0 g	17,0 g
Darin Glykogen absolut . . .	931,0 mg	1190,3 mg
" " prozentual .	**8,47 %**	**7,00 %**

Es haben 10 g Leber in 1^h 352,8 mg Glykogen verloren.

C. Säuredurchspülungsversuch.

Testudo graeca ♂, 950 g.

Durchspülungsflüssigkeit: Konzentrierte Ringerlösung, so verdünnt und mit $^{n}/_{4}$-HCl und Zucker versetzt, daß sie einer 0,5⁰/₀igen Zucker- und einer $^{n}/_{300}$-HCl-Lösung entspricht. Durchspülungszeit: 2^h.

	Rechter Leberlappen	Linker Leberlappen
Gewicht	10,11 g	17,8 g
Darin Glykogen absolnt . . .	609,8 mg	787,8 mg
" " prozentual .	**6,03 %**	**4,43 %**

Es haben 10 g Leber in 1^h 80 mg Glykogen verloren.

In der durchgeleiteten Flüssigkeit Glykogen nachgewiesen.

Im Herbst zeigten die Schildkröten in ihrer Fähigkeit, Glykogen anzuhäufen, große Unterschiede. Wie sich nach mancherlei Kontrollversuchen herausstellte, war es der ganz außerordentlich hohe Glykogengehalt der Lebern vor Beginn des Winterschlafes (10 % und darüber), der eine weitere Glykogenanhäufung unmöglich machte. Solche Tiere waren also zur Lösung dieser Frage unbrauchbar, und so mußten auf irgendeine Weise die Tiere glykogenärmer gemacht werden. Zu dem Zwecke wurden die Schildkröten 2mal rasch hintereinander für je 4 Stunden in den Brutofen (37°) gelegt. Die so malträtierten Tiere wiesen zwar auch bei geringem Glykogengehalt so schöne Ausschläge wie die Sommertiere nicht auf, dafür war es aber so möglich, ausnahmslos Glykogenanhäufung im Normalversuch zu erzielen, und damit war die Voraussetzung für die Beweiskräftigkeit der negativen Säureversuche geschaffen. Um aber den Beweis der Glykogenabnahme durch Säure schwieriger, d. h. noch zwingender zu gestalten, wurde in diesen Versuchen nach Parnas und Bär[1]) der abgebundene rechte Leberlappen bis zum Schluß des Versuches in der Bauchhöhle

[1]) Diese Zeitschr. **41**, 386.

gelassen. Der mit saurer Zuckerlösung durchspülte linke Lappen mußte also um so mehr Glykogen verlieren, um gegen den Kontrollappen, der ja inzwischen auch glykogenärmer geworden war, abzustechen.

D. Kontrollversuch.

Testudo graeca ♀, 650 g.

Durchspülungsflüssigkeit: Konzentrierte Kaltblüter-Ringerlösung, auf 0,5 % Zucker gebracht. Durchspülungszeit: $2^1/_2{}^h$.

	Rechter Leberlappen	Linker Leberlappen
Gewicht	4,2 g	6,3 g
Darin Glykogen absolut . . .	—	40,23 mg
„ „ prozentual .	—	**0,64 %**

Es haben 10 g Leber in 1^h 25,6 mg Glykogen gebildet.

E. Sodadurchspülungsversuch.

Testudo graeca ♀, 600 g.

Durchspülungsflüssigkeit: Konzentrierte Kaltblüter-Ringerlösung, auf 0,5 % Zucker und $^n/_{200}$-Na_2CO_3 gebracht. Durchspülungszeit: 1^h 50′. Leber: 22 g.

	Rechter Leberlappen	Linker Leberlappen
Gewicht	6,8 g	8,5 g
Darin Glykogen absolut . . .	289,96 mg	393,9 mg
„ „ prozentual .	**4,26 %**	**4,63 %**

Es haben 10 g Leber in 1^h 20 mg Glykogen gebildet.

F. Sodadurchspülungsversuch.

Testudo graeca ♀, 500 g.

Durchspülungsflüssigkeit: Konzentrierte Kaltblüter-Ringerlösung, auf 0,5 % Zucker und $^n/_{200}$-Na_2CO_3 gebracht. Durchspülungszeit: $2^1/_2{}^h$. Leber: 23 g.

	Rechter Leberlappen	Linker Leberlappen
Gewicht	6,2 g	8,7 g
Darin Glykogen absolut . . .	292,38 mg	579,04 mg
„ „ prozentual .	**4,71 %**	**6,65 %**

Es haben 10 g Leber in 1^h 77,6 mg Glykogen gebildet.

G. Säuredurchspülungsversuch.

Testudo graeca ♀, 580 g.

Durchspülungsflüssigkeit: Konzentrierte Kaltblüter-Ringerlösung, auf 0,5 % Zucker und $^n/_{200}$-HCl gebracht. Durchspülungszeit: $1^3/_4{}^h$. Leber: 30,5 g.

	Rechter Leberlappen	Linker Leberlappen
Gewicht	10,9 g	15,75 g
Darin Glykogen absolut . . .	454,2 mg	402 mg
„ „ prozentual .	**4,17 %**	**2,56 %**

Es haben 10 g Leber in 1^h 92 mg Glykogen verloren.

In der in den ersten $^5/_4{}^h$ durchgeleiteten Flüssigkeit 57,8 mg Glykogen wiedergefunden.

H. Säuredurchspülungsversuch.

Testudo graeca ♀, 600 g.

Durchspülungsflüssigkeit: Konzentrierte Ringerlösung, auf 0,5% Zucker und n/320-HCl gebracht. Durchspülungszeit: 55′. Leber: 22 g.

	Rechter Leberlappen	Linker Leberlappen
Gewicht	5,5 g	7,7 g
Darin Glykogen absolut . . .	83,05 mg	102,0 mg
" " prozentual .	**1,5%**	**1,3%**

Es haben 10 g Leber in 1h 22 mg Glykogen verloren.

In der durchgeleiteten Flüssigkeit 35,9 mg Glykogen wiedergefunden.

J. Säuredurchspülungsversuch.

Testudo graeca ♀, 850 g.

Durchspülungsflüssigkeit: Konzentrierte Ringerlösung, auf 0,5% Zucker und n/200-HCl gebracht. Durchspülungszeit: 1h 55′. Leber: 40 g.

	Rechter Leberlappen	Linker Leberlappen
Gewicht	9,6 g	21,8 g
Darin Glykogen absolut . . .	267 mg	343 mg
" " prozentual .	**2,78%**	**1,58%**

Es haben 10 g Leber in 1h 62,5 mg Glykogen verloren.

In der durchgeleiteten Flüssigkeit ca. 22 mg Glykogen wiedergefunden.

K. Säuredurchspülungsversuch.

Testudo graeca ♂, 500 g.

Durchspülungsflüssigkeit: Konzentrierte Ringerlösung, auf 0,5% Zucker und n/200-HCl gebracht. Durchspülungszeit: 1h 25′. Leber: 25 g.

	Rechter Leberlappen	Linker Leberlappen
Gewicht	6,7 g	11,9 g
Darin Glykogen absolut . . .	236,6 mg	227,1 mg
" " prozentual .	**3,5%**	**1,9%**

Es haben 10 g Leber in 1h 113 mg Glykogen verloren.

In der durchgeleiteten Flüssigkeit 70,2 mg Glykogen wiedergefunden.

Endlich sollte durch einige N-Bestimmungen in der Leber vor und nach der Durchspülung eine tatsächliche Glykogen-Zu- oder Abnahme von einer durch Quellung oder Entquellung im sauren oder alkalischen Medium vorgetäuschten Veränderung des Glykogengehaltes unterschieden werden, obzwar bei den Säureversuchen schon die Abgabe von Glykogen an die Durchspülungsflüssigkeit gegen eine nur scheinbare Glykogenabnahme durch Bildung von Säureödem sprach. Es wurden von jedem Leberlappen in Filtrierpapier abgetrocknete Proben zu Doppelbestimmungen eingewogen und darin der N nach Kjeldahl bestimmt.

Versuch	Durchspülungsflüssigkeit: Konz. Ringerlösung, gebracht auf	Durchleitungszeit Std.	Rechter Lappen N in %	Linker Lappen N in %
L	0,5 % Zucker, n/200-Sodalösg.	2 1/2	1,0	1,05
M	0,5 % „ n/300-HCl	1 1/2	1,6	1,65
N	0,5 % „ n/300-HCl	2 1/2	0,9	0,95
O	0,5 % „ n/200-HCl	2 1/2	1,2	1,33

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß der mit saurer Ringerlösung durchspülte Leberlappen durch Mobilisierung von Glykogen, das er zum Teil mindestens an die Spülflüssigkeit abgibt, an Glykogen tatsächlich verarmt, ohne daß dabei Quellungsvorgänge eine Rolle spielen, während ein mit Sodalösung durchspülter, sonst unter gleiche Bedingungen gesetzter Leberlappen Glykogen ansetzt.

Nach diesen Versuchen läßt sich nun zweifellos der Angriffspunkt der Säurewirkung in die Leber verlegen. Auch die letzthin veröffentlichten schönen Versuche von Lesser[1]) über Anoxybiose, von E. Neubauer über Leberglucosurien und endlich von Masing[2]) über Leberdurchspülungen lassen sich mit dieser Vorstellung der Glykogenmobilisierung durch Säure durchaus in Einklang bringen.

Mag die Säure in der Leber ebenso eine Erweiterung der Gefäße erzeugen, wie sie es nach den Versuchen von Schwarz und Lemberger[3]) in der Submaxillardrüse und im Gehirn tut, dann würde eben der Säurediabetes einer von den Fällen der Leberglucosurie durch Leberanschoppung (Neubauer) sein; andererseits könnten umgekehrt, und das ist wohl viel wahrscheinlicher, alle auf Leberanschoppung beruhenden, also mit Leberasphyxie einhergehenden Glucosurien durch venöse Stauung zur lokalen Säurebildung in der Leber führen[4]).

Neubauer hat nicht unerhebliche Mengen von Milchsäure

[1]) Zeitschr. f. Biol. **53**, 533; **54**, 1; **56**, 467; Med. Klin. **1912**, Nr. 11, S. 445.

[2]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **69**, 431, 1912.

[3]) Arch. f. d. ges. Physiol. **141**, 149.

[4]) Anmerkung während der Korrektur: Inzwischen angestellte lebervolumetrische Versuche lassen die erste Annahme ablehnen; die zweite erscheint zu mindest dadurch bestätigt, daß die nach Spiro und Pemsel titrierte Säurekapazität des Lebervenenblutes von Piqûre- und Adrenalintieren sich fast um die Hälfte geringer als bei normalen Tieren erwies.

im Harn und in einem Fall auch in der Leber von Kaninchen nach Piqûre nachgewiesen, und ebenso hat Araki aus dem Harn und Blut seiner Erstickungstiere, die nach den heutigen Vorstellungen auch durch Nebennierenfunktion, also Adrenalinwirkung, glucosurisch wurden, große, aus dem Leberlappen entstandene Milchsäuremengen dargestellt.

Ungeklärt muß auch vorderhand natürlich die Art der Zellwirkung bleiben. Da taucht zunächst die Frage auf: Tritt das Glykogen nur als solches aus der Leberzelle durch Poren in der Membran aus, etwa so wie das Mucin aus der Schleimdrüsenzelle (Hofmeister), und spielt dann die Potentialdifferenz zwischen dem Zellinnenraum und der außerhalb der Membran gelegenen Flüssigkeit eine Rolle, wie etwa bei einer Kataphorese? (vgl. den oben zitierten Ehrlich-Einhornschen Versuch). Denn daß das Glykogen ungespalten aus der Leberzelle austreten kann, erscheint durch Meixner morphologisch, durch die oben angeführten Glykogenbestimmungen in der sauren Durchspülungsflüssigkeit nun auch chemisch bewiesen[1]).

Die zweite Möglichkeit: Das Glykogen zerfällt auch innerhalb der Zellmembran in kleinere Bruchstücke, vielleicht durch die Aktivierung der glykogenolytischen Fermente, was man sich leicht vorstellen kann; denn sicher wird der Alkaligehalt der Zelle bei Sauerwerden des Außenmediums durch Abgabe von Alkali [vgl. Magnus-Levy[2])] nach außen sinken, und daß die fermentative Glykogenspaltung resp. Invertasewirkung durch geringe Verschiebung der Reaktion gegen die Säureseite zu, in wirksamer Weise gefördert wird, ist trotz der widersprechenden Angaben in der Literatur doch wohl anzunehmen.

Möglich wäre es auch, daß in den Leberzellen zwischen Glykogen und seinen Spaltlingen ein Gleichgewicht besteht, das durch Aufnahme solcher Spaltlinge in die Zelle in der einen, durch Abfluten der Spaltlinge gegen die höhere Säurekonzentration hin, wie es Girard[3]) für Elektrolyten bewiesen hat, in

[1]) Anmerkung während der Korrektur: Inzwischen hat Hofmeister im Nothnagel-Vortrag zu Wien am 7. Dezember 1912 über ähnliche Befunde aus seinem Laboratorium berichtet, die den Austritt von ungespaltenem Glykogen aus der Zellmembran auch auf chemischem Wege nahelegen.

[2]) l. c.

[3]) Journ. d. Physiol. **13**, 358, 1910; vgl. auch Haber und Klemensiewicz, Zeitschr. f. physikal. Chem. **67**, 385.

der anderen Richtung beeinflußt wird. Dies wären einige von den vielen Möglichkeiten, die zu prüfen der Vorwurf einer großen, noch lange nicht abgeschlossenen Versuchsreihe ist.

Säurevergiftung an Hunden.

Um aber die Glykogenmobilisierung durch Säure, die darauffolgende Hyperglykämie und Glucosurie als ein allgemein gültiges Gesetz ansehen zu dürfen, sollten zum Überfluß diese Erscheinungen auch noch an einer dritten Tierspezies untersucht werden. Es schien am ratsamsten, einen Repräsentanten der Fleischfresser, den gegen die Säure so unempfindlichen Hund, als Versuchstier zu wählen [s. Salkowski[1]), Walter[2]), Spiro[3]) u. a.], und zwar wurden normale und Hungerhunde zunächst auf ihre Zuckertoleranz geprüft, dann 1 bis 2 Tage später eine deutlich unter der Toleranzgrenze gelegene Zuckermenge mit Säure per os eingeführt und wieder der in entsprechenden Pausen katheterisierte Harn untersucht; nach einigen weiteren Tagen ließ sich dann meistens der Beweis erbringen, daß die Toleranz des Tieres für Zucker ungefähr

Versuch 9.

Vorversuch: Spitz P ♂,
hungert bis auf geringe Zuckergaben bei Wasser seit 15 Tagen.

Zeit		Gewicht g	Verabreichte Glucose		Harnzucker nach Citron titriert	Bemerkungen
			absolut	pro kg Tier g		
13. III.	12^{00}–3^{30}	12100	90,8 g; Wasser auf 270 ccm	7,5		
	3^{30}–5^{00}				0	
	5^{00}–6^{50}				0	
15. III.	2^{45}	11300	82,5 g; n/4-HCl auf 250 ccm	7,5		
	2^{45}–4^{15}				130 mg	
	4^{15}–5^{45}				sehr starke Redukt.	Harn vor der Zuckerbestimmung vergossen
	5^{45}–6^{45}				0	
	6^{45}		82,5 g; Wasser auf 250 ccm	7,5		
	6^{45}–8^{15}				in 19 ccm 61 mg (vergärt)	
	8^{15}–9^{45}				in 16 ccm 51 mg	
18. III.	8^{00}	11100	82,5 g; Wasser auf 250 ccm	7,5		
	8^{00}–11^{00}				61 mg (vergärt nicht)	

[1]) Über die Möglichkeit der Alkalientziehung am lebenden Tier. Virchows Archiv 58, 1, 1873.

[2]) l. c.

[3]) Beiträge zur Lehre von der Säurevergiftung bei Hund und Kaninchen. Hofmeisters Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 1, 269, 1901.

dieselbe gebliebe war, wie sie sich vor der Säureeinverleibung konstatieren ließ, daß also die Säurewirkung nur eine vorübergehende Schädigung des Tieres zu bedeuten habe.

Versuch 10.

Spitz A ♂, abends gefüttert.

Zeit	Gewicht g	Verabreichte Glucose absolut	Verabreichte Glucose pro kg Tier g	Harn und Harnzucker nach Citron titriert	Blutzucker ‰	Bemerkungen
23. III. 9^{55}	8800	83,6 g in 250 ccm H_2O	9,5			
9^{55}–1^{00}				0		
25. III. 9^{00}	8550	85,5 g in 250 ccm H_2O	10,0	5 ccm 1,02% 51 mg		
9^{00}–10^{30}				5 ccm 1,02% 51 mg		
10^{30}–12^{00}				3 ccm 1,31% 39 mg		
von 12^{00}				0		
28. III. 10^{00}	8500	**76,5 g in 250 ccm n/4-HCl**	9,0			
10^{00}–11^{00}				12 ccm **1,2% 144 mg**		
11^{00}					2,27	**Nachblutung nach Blutentnahme**
11^{00}–1^{00}				27 ccm **3,11% 840 mg**		
1^{00}–4^{15}				21 ccm **0,93% 195 mg**		
von 4^{15}				0		

Es folgte also in Versuch 9 und 10 nach einer Säuregabe stets eine Glucosurie, deren Genese aber erst durch fortlaufende Blutzuckerbestimmungen zu erhärten war.

Versuch 11.

Hund Br ♂, abends gefüttert.

Zeit	Gewicht g	Verabreichte Glucuse absolut	Verabreichte Glucuse pro kg Tier g	Harn und Harnzucker nach Citron titriert	Blutzucker ‰	Bemerkungen
28. III. 10^{00}	7500	60 g in 220 ccm H_2O	8,0			
10^{00}–1^{00}				20 ccm (0,33%) 66 mg vergärt		
1^{00}–4^{00}				0		
30. III. 9^{00}	7600	57 g in 220 ccm H_2O	7,5			
9^{00}–12^{00}				0		
1. IV. 2^{00}	7200	50,4 g in **100** ccm **n/4-HCl** auf 220 ccm gebracht	7,0			
2^{00}–3^{00}				6 ccm **0,7% 42** mg		
3^{20}					**3,1**	**Nachblutung nach Blutentnahme**
3^{00}–4^{45}				27 ccm **2,23% 602** mg		
4^{45}–6^{45}				11 ccm **2,95% 325** mg		
2. IV. 7^{00}				44 ccm **1,09% 480** mg		
von 7^{00}				0		
5. IV. 8^{15}	7400	51,8 g in 220 ccm H_2O	7,0			
8^{15}–9^{15}				0		
10^{00}					2,0	
9^{15}–12^{00}				69,6 mg		
12^{00}–5^{00}				0		

Versuch 12.

Hund B ♂, abends gefüttert.

Zeit		Gewicht g	Verabreichte Glucose absolut	Verabreichte Glucose pro kg Tier g	Harn und Harnzucker nach Citron titriert	Blutzucker ‰	Bemerkungen
4. V.	11^{30}	7500	48,8 g in 220 ccm H_2O	6,5			
	11^{30}–12^{00}				67 ccm 0		
	12^{00}–1^{30}				89 ccm 0		
	1^{30}–7^{30}				71 ccm 0		
7. V.	3^{15}	7500	38,5 g + **100** ccm **n/4-HCl** auf 220 ccm	5,0			
	3^{25}						ca. 20 ccm erbrochen
	3^{15}–3^{45}				ca. 1/2 ccm Fehling ++		
	4^{20}					1,1	
	3^{45}–5^{30}				19 ccm **0,77 %** **146 mg** vergärt		
	5^{30}–6^{15}				7 ccm **0,57 %** **39,9 mg** vergärt nur wenig		
	6^{15}–8^{00}				19 ccm **0,22 %** **42,0 mg** vergärt kaum		
8. V.	7^{00}				0		
17. V.	3^{00}	7400	44,4 g in 220 ccm H_2O	6,0			
	3^{00}–3^{30}				23 ccm 0		
	4^{00}					1,36	
	3^{30}–4^{30}				55 ccm 0		
	4^{30}–6^{00}				17 ccm 0,67 % 113,9 mg vergärt nicht		
	6^{00}–7^{15}				50 ccm 0		
30. V.	8^{00}	7000	35,0 g + **150** ccm **n/4-HCl** ad 220 ccm	5,0			
	8^{00}–8^{35}				5 ccm **1,05 %** 52,5 mg		
	9^{05}					2,1	
	8^{35}–9^{30}				5 ccm **1,28 %** **64,0 mg**		
	9^{30}–11^{00}				5 ccm **1,83 %** **91,5 mg**		
	11^{00}–2^{00}				40 ccm **0,57 %** **228,0 mg** vergärt		
	2^{00}–5^{00}				30 ccm **0,42 %** **126,0 mg** vergärt wenig		
	5^{00}–9^{00}				15 ccm vergärt nicht		
3. VI.	7^{55}	7300	43,8 g in 220 ccm H_2O	6,0			
	7^{55}–8^{30}				7 ccm 0		
	8^{50}					2,1	
	8^{30}–9^{30}				8 ccm 0		
	9^{30}–11^{00}				55 ccm 0		
	11^{00}–2^{00}				65 ccm 0		

Tatsächlich scheinen diese Versuche zu zeigen, daß bei geringer Säuremenge durch die dabei entstehende Diurese (vgl. Spiro[1]) eine Glucosurie auch bei herabgesetzten Blutzuckerwerten, also eine nephrogene Glucosurie, zustande

[1]) l. c.

Versuch 13.

Spitz P ♂, abends gefüttert.

Zeit	Gewicht g	Verabreichte Glucose absolut	Verabreichte Glucose pro kg Tier g	Harn und Harnzucker nach Citron titriert	Blutzucker ‰
1. V. 8^{45}	13000	104,0 g in 250 ccm H_2O	8		
8^{45}–10^{45}				212 ccm 0,067 % 141 mg vergärt nicht	
10^{45}–11^{45}				125 mg vergärt	
11^{45}–8^{00}				0	
4. V. 11^{30}	12600	94,5 g in 250 ccm H_2O	7,5		
11^{30}–12^{00}				0	
12^{00}–1^{30}				0	
1^{30}–7^{30}				0	
9. V. 7^{45}	13000	84,5 g + **200 ccm n/4-HCl** ad 250 ccm	6,5		
7^{45}–8^{30}				9,5 ccm **1,28 %** **121**,6 mg	
9^{10}					**2,36**
8^{30}–9^{15}				13,0 ccm **1,44 %** **187,0** mg	
9^{15}–10^{30}				11,0 ccm **0,93 %** **102,8** mg	
10^{30}–1^{45}				119 ccm **0,37 %** **440,0** mg	
1^{45}–4^{30}				32 ccm **0,20 %** **64,0** mg vergärt	
von 4^{30}				0	
17. V. 8^{00}	12700	88,9 g in 250 ccm H_2O	7		
8^{00}–8^{45}				18 ccm 0	
9^{05}					1,4
8^{45}–9^{30}				17 ccm 0,87 % 147,9 mg Alb. +, vergärt nicht	
9^{30}–11^{00}				7 ccm 1,80 % 126,0 mg Alb. +, vergärt nicht?	
11^{00}–2^{00}				150 ccm 0	

kommen kann. Vgl. die zusammenfassende Darstellung über renalen Diabetes von Noorden[1]) und „Über Nierendiabetes in der Gravidität" von Novak, Porges und Strisower[2]). Wie weit dabei die von Leimdörfer, Novak und Porges[3]) konstatierte Graviditätsacidose eine Rolle spielen kann, läßt sich vorderhand nicht bestimmen.

Daneben aber entsteht bei Einverleibung höherer Säuremengen (z. B. Versuch 13), ganz entsprechend den früheren Kaninchenversuchen, eine Hyperglykämie, die mit Glucosurie einhergeht. Dabei sind die einverleibten Säuremengen durchaus nicht exzessiv groß [0,14 g HCl pro kg Hund zu 0,75 g HCl,

---

[1]) Handb. d. Pathol. d. Stoffw. von C. v. Noorden **2**, 3.

[2]) Deutsche med. Wochenschr. **1912**, Nr. 40.

[3]) Zeitschr. f. klin. Med. **75**, 301.

aber in 2 Dosen pro kg Kaninchen (Nr. 218)], die genügen, um den Blutzucker zu erhöhen. Ein prinzipieller Unterschied zwischen Kaninchen und Hund in diesen Verhältnissen scheint eher in der Funktionsänderung der Niere als im intermediären Stoffwechsel zu liegen.

Im übrigen sollen die hier angeführten Versuche durchaus die Details dieser Frage, die einer besonderen Bearbeitung bedürfen und auf die an einer anderen Stelle auch ausführlich zurückgegriffen werden soll, nicht erledigen. Sie beweisen uns aber, und nur das kommt hier in Betracht, daß auch bei Hunden durch entsprechende Säuregaben per os der Kohlenhydratstoffwechsel in gleicher Weise beeinflußt werden kann, wie wir es bei Kaninchen in extenso gezeigt haben, daß also auch das gegen Säure am besten geschützte Tier dieser Säurewirkung unterworfen ist.

Zusammenfassung.

1. Auch verhältnismäßig geringe Säuremengen sind imstande, Glykogen aus der Leber in größerem Ausmaße zu mobilisieren.

Dadurch entsteht Hyperglykämie und Glucosurie (bewiesen durch positive Serienversuche an glykogenreichen, durch negative Versuche an glykogenfreien Tieren).

2. Die Nebennieren sind dabei nicht beteiligt (bewiesen durch Gelingen der Versuche bei Vermeidung jeder Dyspnoe, in Chloralhydratnarkose und nach Splanchnotomie, durch Intaktbleiben der histologischen Struktur der Nebenniere).

3. Auch das Adrenalin hat an diesen Wirkungen keinen Anteil (bewiesen durch isolierte Leberdurchblutung). Vielmehr ist der Angriffspunkt der Säurewirkung die Leber selbst.

4. Bei der Glykogenmobilisierung durch Säure tritt das Glykogen mindestens zum großen Teil ungespalten als solches aus der Leberzelle aus. (Bewiesen durch Glykogenbestimmungen in der Durchspülungsflüssigkeit von Kaltblüterlebern.)

Versuche über die Fixation des Digitoxins (Merck) im Organismus des Kaninchens nach intravenöser Injektion nebst vergleichenden Versuchen mit Strophantin g.

Von

Camill Lhoták von Lhota.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der böhmischen Universität Prag.)

(Eingegangen am 4. Dezember 1912.)

Das intravenös applizierte Digitoxin verschwindet aus dem Blute sehr schnell, und zwar auch dann, wenn dem Kaninchen eine tödliche Dosis injiziert wird[1]). (Scofone, Jernaux, Lhoták, Archives internat. de Pharmacodynamie 22, 61).

Im (defibrinierten oder mit Hirudin versetzten, in der Kälte oder bei 35° aufbewahrten) Kaninchenblute läßt sich mit seiner Applikation auf das isolierte Froschherz (Rana esculenta) nach Straub (oder mittels der Methode von Jernaux Nestor oder mit dem Kroneckerschen Manometer) das Digitoxin schon in sehr geringer Menge nachweisen. Die kleinste Menge, die in etwa 15 Minuten den Herzventrikel von Rana esculenta in der Systole zum Stillstand bringt, beträgt auf 1 ccm Kaninchenblut 0,01 mg Digitoxin. Danach wäre es möglich, im Blute eines Kaninchens von 1 kg Gewicht, wenn wir die Blutmenge mit $^1/_{15}$ des Körpergewichtes annehmen (was gewiß einigermaßen übertrieben ist), annähernd 0,65 mg, also genau die Hälfte der letalen Dosis oder etwas mehr nachzuweisen. Aber nach intravenöser Applikation der tödlichen Dosis i. e. 1 mg auf 1 kg Gewicht bekommen wir mit dem defibrinierten Blute nicht die geringste Digitoxinwirkung auf

---

[1]) Die tödliche Dosis des intravenös applizierten Digitoxins (Merck) ist bei jungen Individuen pro Gewichtseinheit größer und bei älteren Individuen kleiner. Sie beträgt z. B. bei jungen Kaninchen bis zu 1,5 mg auf 1 kg Gewicht und bei alten selbst nur 0,08 mg.

das Froschherz, und zwar auch dann nicht, wenn es sofort nach der Injektion entnommen wird.

Wie schnell das Digitoxin aus dem Blute verschwindet, läßt sich aus der Tatsache schließen, daß man von zwei Kaninchen, deren Blutkreisläufe miteinander verbunden sind, das eine durch eine intravenöse Injektion tödlich vergiften kann, während das andere Kaninchen, dessen Blutkreislauf mit jenem des injizierten Kaninchens in dauernder Verbindung steht, am Leben bleibt.

Folgender Versuch diene als Beispiel:

Kaninchen I, wiegt 1130 g	Kaninchen II desselben Wurfes, wiegt 1250 g
Ohne Narkose werden in die Art. carotis und V. jugularis Kanülen eingeführt.	Derselbe Vorgang.
Durch die V. jugularis werden allmählich 7 ccm eines kalten Extraktes aus $1^1/_2$ Blutegelköpfen injiziert.	Derselbe Vorgang.
Die Blutkreisläufe werden verbunden.	
Nach 7 Minuten werden durch die V. jugularis 2 mg Digitoxin in 2 ccm eines $45\,^0/_0$igen Alkohols injiziert.	
8 Minuten nach der Injektion wurden die betreffenden Arterien und Venen beider Kaninchen unterbunden und die Wunden vernäht. Sodann wurden die Tiere vom Operationstisch entfernt.	
Parese, die in Paralyse übergeht. Exitus 30 Minuten nach der Injektion. 1 ccm Blut bleibt ohne Wirkung auf das Herz von Rana esculenta.	Leichte Parese der Nackenmuskeln. Läßt den Kopf sinken. Nach $1^1/_4$ Stunden vollständig erholt.

So schnell (i. e. fast sofort), wie im obigen Experiment, schwindet das Digitoxin nicht immer aus dem Blute, namentlich dann nicht, wenn eine Dosis, die etwas größer ist als die letale Dosis, ins Blut injiziert wird. In diesem Falle zirkuliert das Digitoxin eine kurze Zeit im Blute, und dann gehen beide Kaninchen zugrunde, wie das folgende Experiment beweist:

Kaninchen I, wiegt 1072 g.	Kaninchen II desselben Wurfes, wiegt 1150 g
Ohne Narkose wurden in die Art. carotis und in die V. jugul. Kanülen eingeführt.	Derselbe Vorgang.
Per V. jugul. wurden 7 ccm eines kalten Extraktes aus $1^1/_2$ Blutegelköpfen injiziert.	Derselbe Vorgang.

Kaninchen I, wiegt 1072 g.	Kaninchen II desselben Wurfes, wiegt 1150 g
Die Blutkreisläufe werden verbunden.	
	Per V. jugularem werden 4 mg Digitoxin injiziert.
	7 Minuten nach der Injektion Exitus.
Nach dem Exitus des Kaninchens II werden Art. und Vena unterbunden, die Wunde wird vernäht. Das Kaninchen ist paralytisch, der Kopf wird aber hochgehalten. Nach 30 Minuten sitzt das Tier. Aber bald darauf tritt allmählich wieder eine Paralyse auf, die sich steigert, bis 70 Minuten nach der Injektion der Exitus durch Herzstillstand eintritt.	

Auch hier ist es auffallend, daß das Kaninchen II doch länger lebt als das erste, d. h. daß sich die Digitoxindosis merklich abschwächt.

Nach dem Ergebnis des anfangs angeführten Versuches kann man erwarten, daß, wenn man die doppelt oder auch mehrfach tödliche Digitoxindosis auf mehrere kleinere Dosen verteilt und bei einer jeden Injektion die Blutverbindung unterbricht, auch die große (mehrfach tödliche) Digitoxindosis im Organismus des Kaninchens, dem sie injiziert wird, zurückbehalten wird.

Ein entsprechend angestelltes Experiment zeigt in der Tat, daß in den Organen des Kaninchens eine viel größere als die tödliche Digitoxindosis zurückbehalten wird, wenn eine genügend lange Zeit zur Verfügung steht.

Kaninchen I, wiegt 1680 g	Kaninchen II desselben Wurfes, wiegt 1700 g

Die Operation erfolgt wie in den vorangehenden Experimenten.
Verbindung beider Blutkreisläufe.
Per Venam jugularem wird dem Kaninchen I 1 mg Digitoxin in 1 ccm 96%igem Alkohols injiziert. Die Verbindung der Blutkreisläufe wird für 1 Minute unterbrochen.
Nach 10 Minuten wird wieder dem Kaninchen I 1 mg Digitoxin injiziert. Die Verbindung der Blutkreisläufe wird auf 1 Minute unterbrochen.
Nach weiteren 10 Minuten wieder 1 mg Digitoxin. Dabei wird die Verbindung der Blutkreisläufe auf 1 Minute unterbrochen.
Das Herz des Kaninchens I pulsiert sehr schwach.
Nach 10 Minuten wird dem Kaninchen I 1 mg Digitoxin injiziert. Die Verbindung der Blutkreisläufe wird auf 1 Minute unterbrochen.

Puls des Kaninchens I fast unkenntlich. Dyspnoe. 15 Minuten nach der letzten Injektion Exitus.
Nach dem Exitus des Kaninchens I wird das Kaninchen losgebunden. Atmung dyspnoisch. Deutliche Parese der Rumpf- und Extremitenmuskulatur. Beginnt sich nach 5 Minuten zu erholen und ist nach 2 Stunden vollkommen erholt.

Auf Grund der angeführten drei Versuche i. e. aus der Tatsache, daß zur Bindung einer größeren Dosis einer Digitoxinsuspension aus dem Blute der Organismus mehr Zeit braucht als zur Bindung einer kleineren Dosis, können wir annehmen, daß es sich bei dieser Fixation nicht um eine mechanische Bindung handelt. Dafür spricht auch die zeitliche Gleichmäßigkeit der Fixation, wie sie bei verschiedenen Versuchsindividuen auftritt.

Aus den Versuchen darf man auch schließen, daß das Digitoxin sehr rasch nach der Injektion vom Herzen fest fixiert wird.

Die Annahme, daß im Herzen nicht sofort eine letale Dosis fixiert wird und daß vielleicht vom anderwärts fixierten Digitoxin dasselbe nach und nach in die Blutbahn gelangt, ist unwahrscheinlich, nachdem das zweite Kaninchen, auch wenn es bis zum Tode des injizierten mit demselben in Verbindung bleibt, nicht zugrunde geht.

Auch ist es nicht möglich, ein durch letale Digitoxindosis vergiftetes Kaninchen durch Infusion frischen Blutes (durch allmähliche Infusion von $^2/_3$ der gesamten Blutmenge eines ganz normalen Kaninchens) vom Tode zu retten, ja gewöhnlich wird der Verlauf der Vergiftung weder verlängert noch verändert.

2. Zur Entscheidung der Frage, in welchen Organen außer im Herzen das Digitoxin fixiert wird und eventuell in welcher Menge, mußte zuerst festgestellt werden, wie groß die intravenöse Digitoxindosis sein muß, die nicht mehr vollständig aus dem Blute verschwindet, so daß man dann im letzteren wenigstens einen minimalen Teil i. e. 0,01 mg in 1 ccm finden könnte. Zu diesem Behufe mußte die letale Dosis gesteigert werden, was durch den Umstand ermöglicht wurde, daß nach intravenöser Injektion des Digitoxins, selbst wenn dasselbe in mehrfach tödlicher Dosis appliziert wurde, der Tod fast niemals momentan eintritt. Allerdings wird die Latenzzeit der Wirkung nach größeren Dosen immer kleiner und sinkt bis auf 2 Minuten.

Aber selbst diese kurze Zeit genügt, damit auch die 10fache letale Digitoxindosis im Blute nicht eine Spur hinterläßt.

Die 10fache letale Digitoxindosis ist die Grenzdosis, die nach intravenöser Injektion noch aus dem Blute verschwinden kann. Noch größere Dosen hinterlassen stets einen Digitoxinrest im Blute.

Durch systematische Untersuchung des Kaninchenblutes (mittels Einwirkung von 1 ccm defibrinierten Blutes auf das Herz von R. escul. nach Straub) unter mannigfachsten Umständen und nach verschieden großen Digitoxindosen hat sich ergeben, daß sich ausnahmsweise Digitoxin im Blute auch nach Dosen findet, die kleiner sind als die 10fache letale Dosis, z. B. auch schon nach der 5fachen oder auch nur doppelten letalen Dosis.

Auch in der Literatur finden sich über den Befund von Digitoxin im Blute des Kaninchens nach intravenöser Injektion widersprechende Angaben. Während Cloetta (Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 54, 294) nach der Injektion von 2 mg noch nach 20 Minuten Digitoxin im Blute fand, konnte Jernaux Nestor nicht einmal unmittelbar nach der Injektion von ebenfalls 2 mg das Digitoxin im Blute nachweisen. (Archives internat. de Pharmacodynamie 18, 117).

Um diese Ungleichheit in der Fixation des Digitoxins im Organismus aufzuklären, stellte ich eine Reihe von Experimenten unter verschiedenen Umständen an: in tiefer Narkose und ohne Narkose, eventuell in Narkose mittels verschiedener Narkotica und auch an nicht gefesselten Tieren.

Es hat sich gezeigt, daß nur ein Organismus mit vollständig unversehrten Funktionen, speziell des Herzens und des Gefäßsystems, eine größere Quantität des intravenös applizierten Digitoxins fixieren kann.

Ein lädierter Organismus fixiert nur einen Teil des Digitoxins, so daß ein größerer oder kleinerer Teil des intravenös applizierten Digitoxins im Blute bleibt.

Injiziert man z. B. einem Kaninchen Digitoxin, dem vorher 2 g eines 96%igen Äthylalkohols (pro Kilogramm Gewicht) oder in 2 ccm Wasser 0,2 bis 0,4 g Chloralhydrat intravenös injiziert werden, dann bleibt ein großer Teil des Digitoxins im Blute.

Dazu, daß ein Teil des intravenös applizierten Digitoxins im Blute verbleibe, genügt sogar schon die durch Atemnot verursachte Funktionsstörung der Gefäße und des Herzens. Digitoxin, das beim ersten terminalen Atemzug oder in der präterminalen Pause injiziert wird, verbleibt im Blute. Auch die Schädigung des Organismus durch einen suppurativen oder gangränösen Prozeß bewirkt, daß das Digitoxin aus dem Blute nicht verschwindet.

Daher kann je nach dem jeweiligen Zustande des Versuchstieres das Digitoxin entweder im Blute nachgewiesen werden oder gar nicht.

Injiziert man eine stark verdünnte alkoholische Digitoxinlösung (z. B. auf 1 kg Gewicht 5 mg Digitoxin in 5 ccm eines 45 %igen Alkohols) auf einmal, so verbleibt dieselbe zum großen Teile im Blute, während die gleich große und sogar die doppelte Menge, wenn sie nur in 1 ccm des Alkohols gelöst wird, gleich nach der Injektion aus dem Blute verschwindet.

Danach ist es begreiflich, daß man zum Nachweise der Fixation des Digitoxins in den Organen am besten eine konzentrierte Lösung dem nicht gefesselten und nicht narkotisierten Kaninchen in die Ohrvene injiziert.

Durch die Konstatierung der ungleichen Fähigkeit der Organe (bei verschiedenen Individuen) das Digitoxin aus dem Blute zu fixieren, wird auch zum Teile die Erfahrung erklärt, daß das Digitoxin bei Kranken schon in kleinen Dosen manchmal sehr intensiv wirkt. Wahrscheinlich wirkt hier auch der Umstand mit, daß das Digitoxin länger im Blute verbleibt und daher auch in kleiner Dosis den Ort seiner Hauptwirkung im Herzen erreichen kann[1]).

3. Die weitere Aufgabe bestand darin, zu konstatieren, auf welche Weise das Digitoxin aus dem Blute verschwindet. Schon das eingangs angeführte Experiment bewies, daß ein Teil des Digitoxins im Herzen fixiert wird. Auch Cloetta hat gefunden, daß das Digitoxin nach längerer Zeit im Herzen gebunden wird. (Dasselbe wies Grünwald am Froschherzen nach. Arch. f.

[1]) Ohne Zweifel muß mit diesem Umstande bei der Vergleichung der Herzwirkung nach intravenöser Injektion des Digitoxins und der Wirkung auf das isolierte Herz gerechnet werden.

experim. Pathol. u. Pharmakol. 68, 23.) Übrigens deutet auch die Geschwindigkeit, mit der das Digitoxin aus dem Blute verschwindet, darauf hin, daß die Fixation an Flächen, die mit dem Blute in unmittelbarer Berührung stehen, d. i. im Herzen und in den Gefäßen, vor sich geht.

Doch ist der Anteil des im Herzen fixierten Digitoxins nicht so beträchtlich, daß wir daraus schließen könnten, daß auch bei der Injektion von 5 bis 10 mg ein größerer Teil desselben im Herzen fixiert wird. Dies beweisen die folgenden Resultate der chemischen Untersuchung des Herzens und anderer Organe der mit Digitoxin vergifteten Kaninchen.

Für den Nachweis des Digitoxins in den Organen sind vor allem jene Versuche wichtig, bei denen nach der Injektion kein Digitoxin im Blute verblieb. Bei diesen Versuchen konnte, wenn die eben tödliche Dosis injiziert wurde, kein Digitoxin in den Organen (Herz, Leber, Lunge, Nieren, Milz, Gehirn) nachgewiesen werden[1]. (Auch Cloetta fand [l. c.] bei rasch verlaufender akuter Vergiftung niemals Digitoxin im Herzen.)

Steigert man diese Dosis bis auf 5 mg pro Kilogramm Tier, so findet sich manchmal ein Teil des Digitoxins im Herzen, aber auch in der Leber.

Aber erst nach der Applikation der 9 bis 10 fach letalen Digitoxindosis findet sich das Digitoxin in den Organen immer.

Ob der Digitoxingehalt in bezug auf die Gewichtseinheit im Herzen größer ist als in den übrigen Organen, ist nicht mit Bestimmtheit zu sagen. In der Leber und im Herzen dürfte der Digitoxingehalt pro Gewichtseinheit gleich sein; in den

---

[1]) Zum Nachweise schüttelte ich mittels Chloroform einen aus den Organen zubereiteten Brei mehrmals aus. Nach Abdampfen des Chloroforms löste ich den Rest in 20 ccm heißen Alkohols. Mit dieser Lösung des rohen Digitoxins nahm ich vergleichende Prüfungen mit dem Keller-Kilianischen Reagens vor. Eventuell dampfte ich noch den Alkohol bis auf einen Rest von 1 ccm ab und stellte erst mit diesem die Probe nach Cloetta an. Bei Anwesenheit einer minimalen Trübung ist die Reaktion speziell wegen der Braunfärbung des Ringes nicht immer genügend deutlich. Ausnahmslos muß der chemische Nachweis noch durch die physiologische Reaktion (0,2 bis 0,3 ccm der geprüften Lösung sind in 10 ccm der Ringerschen Lösung gelöst) am Froschherzen (nach Straub) ergänzt worden. Der Digitoxinnachweis (wenn es sich um minimale, chemisch eben nachweisbare Mengen handelt) ist nur dann als sicher zu bezeichnen, wenn beide Reaktionen übereinstimmen.

Nieren und in der Lunge ist er kleiner. (Aber auch in den Nieren häuft sich das Digitoxin in solchen Fällen an, die nicht allzu schnell letal verlaufen.)

In jenen Fällen, in denen der größere Teil des Digitoxins im Blute verbleibt, also bei Funktionsstörungen, von denen bereits oben die Rede war, findet sich begreiflicherweise in den Organen kein Digitoxin.

Im allgemeinen kann man sagen, daß das Digitoxin aus dem Blute in der Weise verschwindet, als ob es sich ziemlich gleichmäßig über die Organe ausbreiten und nur im Herzen und in der Leber in etwas größerer Menge anhäufen würde. Danach ist es begreiflich, daß in Fällen, in denen in den einzelnen Organen, z. B. im Herzen, bei der akuten Vergiftung kein Digitoxin gefunden wird, durch die Analyse des ganzen Körpers stets ein großer Teil des Digitoxins zu konstatieren ist (Cloetta, l. c.).

Die Rekapitulation der Resultate der bisherigen Versuche deutet uns bereits auch den Weg an, auf dem das intravenös applizierte Digitoxin aus dem Blute verschwindet. Die tödliche und auch die mehrfach tödliche Dosis des intravenös applizierten Digitoxins verschwindet aus dem Blute sehr schnell. Dieses Digitoxin kann nur durch die Analyse des ganzen Körpers gefunden werden. In den Organen wird es mit Sicherheit erst bei der zehnfach letalen Dosis gefunden, und in diesem Falle ist der Digitoxingehalt der einzelnen Organe pro Gewichtseinheit fast gleich. Gemäß der Geschwindigkeit, mit der das Digitoxin fixiert wird, und gemäß der verhältnismäßigen Gleichmäßigkeit, mit der es sich in den Organen ausbreitet, ist es wahrscheinlich, daß es an jenen Flächen fixiert wird, die in unmittelbarer Berührung mit dem Blute sind, d. i. also in den Wänden der Gefäße (und besonders des Herzens). Durch die chemische Lösung der Frage der Fixation des Digitoxins in den Gefäßen ließ sich nur so viel konstatieren, daß nach großen Dosen ein verhältnismäßiger Teil des Digitoxins auch in der Aortenwand gefunden wird.

Eher aber konnte die Entscheidung auf dem Wege des physiologischen Experimentes gefällt werden.

Man konnte konstatieren, daß, je weiter vom Herzen die Digitoxindosis appliziert wird, dieselbe desto größer sein muß,

um dieselbe Wirkung zu erzielen. Die übliche letale Digitoxindosis tötet nicht, wenn wir sie statt durch die Jugular- oder Aurikularvene peripher in die Kruralarterie injizieren. Die Dosis muß in diesem Falle bedeutend gesteigert werden, um tödlich zu wirken[1]). Daraus geht hervor, daß bei einer längeren Gefäßbahn eine größere Menge Digitoxin aus dem Blute ververschwindet, bevor sie das Herz erreichen kann.

Durch chemische Analyse der Muskulatur jener Extremität, in die das Digitoxin (durch die Art. cruralis) injiziert wurde, kann man einen großen Teil (etwa $^1/_5$) des auf diese Weise applizierten Digitoxins finden, während sich in der Muskulatur der anderen Extremität kein Digitoxin vorfindet. Dies ist ein Beweis dafür, daß ein großer Teil des Digitoxins schon an jenen Stellen, die der Applikationsstelle naheliegen, fixiert wird.

Ich will ein entsprechendes Experiment anführen.

Kaninchen, wiegt 1412 g.

Durch die linke Art. cruralis wurden allmählich 6 mg Digitoxin in 5 ccm eines 10%igen Alkohols injiziert. Gleich darauf wurden binnen 3 Minuten durch dieselbe Arterie 8 ccm einer physiologischen Lösung injiziert, damit das injizierte Digitoxin rascher vorwärts gelange.

Nach 15 Minuten wurde das Kaninchen durch Verblutung getötet. Das Blut wurde defibriniert. Es besitzt nicht eine Spur von Digitoxinwirkung.

Die Muskulatur der linken Hinterextremität und ein Teil des Rumpfes im Gewichte von 130 g wurden analysiert.

Es wurde etwa 1 mg Digitoxin gefunden.

In der Muskulatur der rechten Hinterextremität und eines Teiles des Rumpfes im Gewichte von 127 g fand sich kein Digitoxin.

Diese Tatsachen in Verbindung mit jenem früher erwähnten Experiment, nach dem eine um so größere Digitoxinmenge verschwindet, je länger das Digitoxin mit den Gefäßen in Berührung bleibt, beweist fast mit Sicherheit, daß das intravenös applizierte Digitoxin aus dem Grunde aus dem Blute verschwindet, weil es in den Wänden der Gefäße und des Herzens fixiert wird.

4. Versuche mit Strophantin g.

Um vergleichen zu können, wie sich die in Wasser löslichen, digitalisartig wirkenden Substanzen verhalten, wenn sie

[1]) Die Vergiftung verläuft sodann in der Paralyse auffallend langsam.

ins Blut injiziert werden, stellte ich analoge Versuche mit Strophantin g an.

Das Strophantin g ist bei intravenöser Applikation wirksamer als das Digitoxin Merck. Die letale Dosis beträgt auf 1 kg Kaninchen 0,1 bis 0,12 mg (maximal 0,15 mg bei jungen Individuen).

In 1 ccm defibrinierten Kaninchenblutes kann man am Froschherzeu 0,01 mg nachweisen, d. i. also etwa ebensoviel wie vom Digitoxin. Danach ist es begreiflich, daß die intravenös applizierte tödliche Dosis des Strophantins g im Blute nicht nachgewiesen werden kann, selbst wenn die ganze Dosis im Blute verbliebe.

Zum Beweise ist es notwendig, daß 1 ccm mindestens 0,01 mg enthalte, d. i. auf 1 kg Kaninchen etwa 0,65 mg (wenn die Blutmenge $^1/_{15}$ des Gewichtes beträgt), also die mehrfach tödliche Dosis. Diese intravenöse Dosis tötet das Tier sehr rasch, und wir finden in der Tat, wenn wir die Wirkung des defibrinierten Blutes eines mit einer so großen Dosis vergifteten Kaninchens prüfen, fast das gesamte Strophantin im Blute[1]).

Doch ist ein sicherer Nachweis möglich, daß auch kleinere Dosen längere Zeit im Blute verbleiben, und zwar in der Weise, daß man das Experiment so anordnet, wie gleich im Beginne dieser Abhandlung angegeben wurde. Wenn wir die Blutkreislaufe zweier Kaninchen miteinander verbinden und einem der beiden Kaninchen die dem Gewichte beider Kaninchen entsprechende letale Dosis injizieren, gehen beide Tiere zugrunde, selbst wenn wir den Kreislauf für einige Zeit unterbrechen oder die Dosis geteilt injizieren.

Nur wenn das Strophantin g peripher in die Art. cruralis injiziert wird, muß die Dosis zur Erzielung der letalen Wirkung etwas vergrößert werden; ein Beweis dafür, daß auch das Strophantin g unterwegs in den Gefäßen fixiert wird, allerdings bei weitem nicht in dem Maße, wie wir dies beim Digitoxin gesehen haben.

---

[1]) Allerdings wäre es möglich, im Kaninchenblute auch Dosen nachzuweisen, die kleiner sind als 0,01 mg auf 1 ccm, wenn wir den Strophantingehalt des Blutes bis auf 0,01 mg in 1 ccm ergänzen würden.

Zusammenfassung.

1. Injiziert man das Digitoxin (Merck) intravenös einem Kaninchen, so verschwindet dasselbe sofort aus dem Blute, und zwar unter bestimmten Umständen selbst in der zehnfach letalen Dosis.

2. Diese Fixation des Digitoxins findet aber nur bei Tieren mit unversehrten Funktionen der Organe, speziell des Herzens und der Gefäße, statt. Bei Tieren mit irgendwie lädierten Funktionen kann man schon die doppelte letale Dosis des Digitoxins im Blute nachweisen.

3. Nach großen (zehnfach tödlichen) Dosen kann man das Digitoxin in allen Organen, namentlich im Herzen und in der Leber, finden.

4. Je länger der Gefäßweg ist, den das injizierte Digitoxin zurücklegen muß, um zum Herzen zu gelangen, desto größer muß die zu injizierende Dosis sein, um dieselbe Wirkung zu erzielen. Daraus und aus den früher angeführten Tatsachen geht hervor, daß das Digitoxin außer im Herzen speziell in den Blutgefäßen fixiert wird. Auch chemisch läßt sich das Digitoxin an der Applikationsstelle in großer Anhäufung nachweisen.

5. Intravenös injiziertes Strophantin g verschwindet aus dem Blute sofort nur in einer sehr geringfügigen Menge.

Vorläufige Mitteilung über Römers Arbeit: „Zur Schardinger-Reaktion der Kuhmilch“.

Von

W. Rullmann, Darmstadt.

(Eingegangen am 8. Dezember 1912.)

Meine in Bd. 32, Heft 5/6 dieser Zeitschrift enthaltene Veröffentlichung „über die Schardinger-Reaktion der Milch“ gab Herrn Römer-Marburg Veranlassung, gelegentlich der Bearbeitung seines obengenannten Themas gegen zwei Sätze meiner Ergebnisse Einwendungen zu erheben, die er in der gleichen Zeitschrift Bd. 40, Heft 1/2 angeführt hat.

Erst jetzt kann ich darauf eingehen, und es sei einstweilen darauf verwiesen, daß ich bei meinen Untersuchungen nie Gelegenheit fand, rohen Milchproben zu begegnen, die völlig negativ sich zu Schardinger-MF verhielten, und wenn ich auch wechselnde Zeiten bezüglich der Reaktion fand, so blieb solche niemals gänzlich aus, so daß ich in meiner oben zitierten Arbeit S. 471, Satz 11, zweiter Absatz, berechtigterweise sagen konnte: „Bezüglich derselben Reaktion bei unerhitzter Milch stehen die vorliegenden Untersuchungen mit denen ersterer (Römer und Sames) leider in Widerspruch.“ Daß mir eine gewisse Unregelmäßigkeit im zeitlichen Eintreten wohl bekannt war, geht daraus hervor, daß Reinhardt und Seibold in dieser Zeitschrift Bd. 31, S. 294ff. anführen, daß Schern und auch Rullmann bei ein und derselben Kuh in den einzelnen Zitzen differenten Inhalt gefunden haben, und daß Scherns Resultate mir selbst wohlbekannt waren, habe ich S. 461 angeführt. Auch daß mein geehrter früherer Mitarbeiter Dr. Trommsdorff in seiner Veröffentlichung über das Schardinger-Enzym mit der Milch einer Zitze keine Reaktion erhielt, wußte ich sehr wohl. Da ich aber jahrelang die Milchanlieferungen einer Molkerei bakteriologisch und biologisch untersuchte und in der Rohmilch bei Hunderten von Proben niemals ein negatives Resultat erzielte, und ferner bei den unter meiner Assistenz ermolkenen, aseptisch entnommenen Proben (s. meine Arbeit Arch. f. Hygiene Bd. 73: Über Enzym- und Streptokokkengehalt aseptisch entnommener Milch) sich zwanzig absolut keimfreie Proben fanden, von denen ich in Satz 4 sagte: „Die Schardinger-Reaktion mit MF hat stets die Gegenwart des sog. Schardinger-Enzyms gezeigt“, so glaube

ich zu obigem Ausspruche wohl berechtigt zu sein, und das Wort „leider“ ist nur im friedliebenden Sinne aufzufassen. Bei allen von mir untersuchten Proben sind gewiß doch mehrere Viehrassen vertreten gewesen und wohl auch Milchen der verschiedensten Lactationsperioden. Hoffentlich bringen die zu erwartenden Untersuchungen von Herrn Römer oder seinem Mitarbeiter vollkommene Aufklärung hierüber.

Bezüglich des Begriffes „Anfangsmilch“ will ich noch hervorheben, daß in der von Trommsdorff und mir gemeinsam veröffentlichten Arbeit „Milchhygienische Untersuchungen“ (Archiv Bd. 59, S. 225) angegeben ist, daß wir nach Entfernung der ersten Strahlen stets 50 bis 100 ccm entnahmen, und dieses Quantum kam stets bei den Einzelentnahmen als Anfangsmilch zur Untersuchung; vielleicht hätte ich diesen Teil der Methodik bei meinen späteren Arbeiten immer betonen müssen.

Die natürliche Resistenz der Igel einigen Giften gegenüber.

Von

M. A. Willberg.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Jurjew.)

(Eingegangen am 26. November 1912.)

Der erste Versuch, einen Igel mit Opium, Blausäure, Arsen und Sublimat zu vergiften, wurde nach Oken[1]) zu Anfang des vorigen Jahrhunderts gemacht, wobei der Igel am Leben blieb.

Weitere Versuche ergaben, daß der Igel nur durch große Arsen-, Blausäure und Opiumgaben getötet werden konnte; auch konnten einem Igel 10 g Cantharidinpulver pro Tag 3 Tage nacheinander ohne daraufelgende Vergiftungserscheinungen verabreicht werden[1]).

Radecki[2]) führte zwei Igeln per os 0,015 g Cantharidin ein — ein Igel ging ein, der andere erholte sich. Nach Horvath[3]) verträgt der Igel ohne jegliche Vergiftungserscheinung pro dosi bis 120 (= 30 g) frische Spanische Fliegen, als Speise verabfolgt. In der Folge jedoch gingen 2 Igel ein (nach Horvath durch nebensächliche schädliche Einflüsse). Weitere Versuche mit Cantharidin unternahm Lewin[4]) und fand, daß beim Igel in der Conjunctiva, im Rectum und im Unterhautgewebe keine lokale Immunität vorhanden ist; hingegen besitzt der Igel resorptiv dem Cantharidin gegenüber eine große Resistenz.

Das Blutserum der mit Cantharidin vergifteten Igel besitzt nach Lewin keine immunisierenden Eigenschaften, und darum können andere Tiere mit diesem Serum nicht gegen Cantharidin immunisiert werden.

Auch verträgt der Igel nach Lewin mehr Alkohol als das Kaninchen und ein mittelgroßer Hund.

---

[1]) Zit. nach Lewin, Deutsche med. Wochenschr. 1898, 373.

[2]) R. Radecki, Die Cantharidinvergiftung. Diss. Dorpat. 1866.

[3]) A. Horvath, Wratsch 1897, 964—967 und Deutsche med. Wochenschr. 1898, 342.

[4]) L. Lewin, Deutsche med. Wochenschr. 1898, 373.

Die Versuche von Ellinger[1]) ergaben eine große Resistenz der Igel dem Cantharidin gegenüber: 1 g Cantharidin ist die tödliche Dosis für 20000 kg Mensch, 500 kg Kaninchen und nur 7 kg Igel. Nach Ellinger wird das Cantharidin beim Igel fast quantitativ durch die Nieren ausgeschieden, wobei eine vorübergehende Nephritis beobachtet wird.

Harnack[2]) fand, daß der Igel durch 0,05 g Cyankali nicht eingeht, wogegen eine Katze durch 0,01 g dieses Giftes getötet wird. Diese Resistenz des Igels dem Cyankali gegenüber erklärt Harnack durch Gewöhnung, indem der Igel Insekten und Pflanzen frißt, die auch Cyankali enthalten können.

Kobert[3]) gibt an, daß die tödliche Dosis Strychnin beim Igel 2 mg pro Kilogramm beträgt; nach Harnack[4]) ist der Igel dem Strychnin gegenüber ebenso empfindlich wie andere ebenso große Tiere.

Lenz[5]), Lewin[6]) und auch Harnack[7]) fanden beim Igel eine Resistenz dem Gifte der Kreuzotter gegenüber; doch konnten Lewin und Harnack keine Immunstoffe im Blute des Igels nachweisen.

Phisalix und Bertrand[8]) ermittelten im Blutserum des Igels, dem Kreuzottergift eingeführt war, einen Stoff, der Meerschweinchen auf einige Tage obigem Gifte gegenüber immunisierte.

Sehr interessante Versuche stellte Noé[9]) beim Igel an und fand, daß die tödliche subcutane Morphiumdosis des Igels im Juli und August 0,0029 bis 0,0046 g pro Kilogramm beträgt. Im November aber steigt die Resistenz des Igels diesem Gifte gegenüber, und die tödliche Dosis ist gleich 0,354 bis 0,495 g pro Kilogramm. Weiter gibt Noé folgende tödliche subcutane Dosen pro 1 kg des Igels an:

Atropinsulfat	0,360	bis	0,415 g
Strychninsulfat	0,007	„	0,008 „
Chloralhydrat	0,474	„	0,705 „
Cantharidin			0,082 „

Auch bakteriellen Giften gegenüber ist der Igel recht resistent.

Phisalix[10]) injizierte dem Igel menschliche Tuberkelkulturen und fand, daß der Igel diesem Gifte gegenüber zweimal resistenter ist als das Meerschweinchen.

---

[1]) A. Ellinger, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **45**, 89—109; **58**, 424—428.

[2]) E. Harnack, Deutsche med. Wochenschr. **1898**, 745.

[3]) R. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen, Bd. II, S. 1156, 1906.

[4]) E. Harnack, l. c.

[5]) Lenz, zit. nach Lewin, Deutsche med. Wochenschr. **1898**, 629.

[6]) L. Lewin, ebenda **1898**, 629.

[7]) E. Harnack, l. c.

[8]) Phisalix und Bertrand, Compt. rend. Soc. Biol. **47**, 639—641; **51**, 77.

[9]) J. Noé, ebenda **54**, 867—869 u. 1176—1178; **55**, 40—41, 684—686 u. 1264—1266.

[10]) C. Phisalix, Compt. rend. Soc. Biol. **52**, 776—778.

Nach Strubell[1]) ist der Igel dem Tetanotoxin gegenüber 8000 mal resistenter als der Mensch; auch das Diphtheriegift verträgt der Igel in größeren Dosen als das Kaninchen und das Meerschweinchen. Nach demselben Autor verträgt der Igel 60 mal mehr Cyanverbindungen als das Meerschweinchen, das Kaninchen und ein erwachsener Hund; dem Morphium und Yohymbin gegenüber besitzt der Igel keine größere Resistenz als andere Versuchstiere.

Aus der angeführten Literatur ist ersichtlich, daß der Igel toxikologisch ein sehr interessantes Tier ist, da er verschiedenen Giftstoffen gegenüber eine hervorragende Resistenz besitzt.

Die meisten Autoren verfügten nur über relativ wenige Igel, darum erscheint es uns wichtig, weitere Versuche in dieser Richtung anzustellen.

Experimenteller Teil.

Da die Frage der natürlichen Resistenz der Igel einigen Giften gegenüber noch nicht genügend erforscht ist, und da wir über eine relativ große Zahl dieser Tiere verfügten, entschlossen wir uns zur Nachprüfung einiger vor uns ermittelten Daten. Zugleich injizierten wir auch einige bisher beim Igel noch nicht angewandten Gifte. — Unsere Versuche wurden von Mai 1911 bis zum Dezember 1911 angestellt. Die Igel wurden in Estland am Finnischen Meerbusen gefangen und mit Fleisch und Milch gefüttert.

Um festzustellen, wie die Igel die Gefangenschaft vertragen, wurden zwei mittelgroße Igel, die keinerlei Injektionen erhielten, im Verlaufe von 56 Tagen wiederholt gewogen, und es erwies sich, daß diese Tiere im genannten Zeitraume um 17,5 $^0/_0$ abnahmen. Diese relativ große Abnahme des Körpergewichtes ist unserer Ansicht nach dadurch zu erklären, daß alle Igel in einem Raume gehalten wurden und die stärkeren Tiere häufig die schwächeren beim Fressen störten. Auch wurde einigen Igeln von den anderen so zugesetzt, daß sie in der Folge an ihren Wunden starben.

Obige Umstände wurden bei den erhaltenen Resultaten streng berücksichtigt, und nach erfolgten Giftinjektionen wurden nur relativ starke Schwankungen im Körpergewicht in Betracht gezogen. Die sterilen Giftlösungen wurden den Igeln subcutan

---

[1]) A. Strubell, Centralbl. f. Bakt. I, 58, 43—60. — Berliner klin. Wochenschr. 1910, 531. — Münchner med. Wochenschr. 1909, 2524—2526.

injiziert, und nur in einigen Fällen wurden große Morphiumdosen intraperitoneal eingeführt. (Versuche 24, 25, 26, 27 und 28.)

Einige Igel, die sich nach einer resp. mehreren Injektionen augenscheinlich gut, resp. ganz erholt hatten, wurden zu weiteren Versuchen verwandt.

Alle Gifte, außer Nicotin und Phenol, wurden den Igeln in einer 0,9 $^0/_0$ igen NaCl-Lösung eingeführt. Die Versuchsigel wurden fast täglich gewogen und nach erfolgtem Tode seziert.

Da aus den Tabellen nebst den Anmerkungen der Verlauf und die Resultate der Versuche leicht zu ersehen sind, verzichten wir hier der Kürze wegen auf die Wiedergabe aller Versuchsprotokolle und geben nur einige Beispiele an.

Versuchsprotokolle.

Versuch 1.

11. V. 1911. Männlicher Igel von 800 g erhielt um 12^h 53′ mittags subcutan 0,01 g Kalii arsenicosi pro Kilogramm, d. i. im ganzen 0,008 g. Keine Vergiftungserscheinungen.

13. V.	Körpergewicht	790 g	
17. „	„	740 „	
20. „	„	730 „	
23. „	„	770 „	
1. VI.	„	805 „	
4. „	„	810 „	Wurde mit Chloroform getötet.

Sektion. Die Leber hat eine gelblich-bräunliche Farbe. Sonst makroskopisch keine Veränderungen in den Organen gefunden.

Versuch 26.

19. XI. 1911. Männlicher Igel von 445 g, der vor 42 Tagen 0,008 g Cyankali pro Kilogramm erhalten hatte (vgl. Versuch 58), erhielt um 1^h 55′ mittags interperitoneal 0,7 g Morph. mur. pro Kilogramm, d. i. im ganzen 0,313 g.

2^h 3′. Liegt auf dem Rücken, schläft und schnarcht. Zuckungen in den Extremitäten.

2^h 40′. Schläft. Krampfartige Zuckungen in den Extremitäten. Liegt auf dem Rücken.

5^h 30′. Starke allgemeine Erregung. Steht, krampfartige Zuckungen in den Füßen. Rückgrat stark dorsal gekrümmt.

9^h 15′. Derselbe Zustand.

20. XI.	Körpergewicht	410 g.	Sonst normal.
22. „	„	370 „	Diarrhöe. Liegt zusammengerollt.
23. „	„	380 „	Exkremente normal.

2. XII. Körpergewicht 470 g.

12. „ „ 480 „ Zustand vollständig normal. Wurde chloroformiert.

Sektion. In den inneren Organen wurden makroskopisch keine pathologischen Veränderungen gefunden.

Versuch 42.

8. XII. 1911. Weiblicher Igel von 475 g, der vor 20 Tagen 0,03 g Phenol pro Kilogramm erhalten hatte (vgl. Versuch 80), erhielt um

2^h 37′ mittags subcutan 0,46 g Atropinsulfat pro Kilogramm, d. i. im ganzen 0,22 g.

2^h 48′. Erweiterung der Pupille. Unbedeutende Erregtheit des Igels.

7^h. Liegt auf der Seite; laute Atemgeräusche; bei einer Berührung krampfartige Zuckungen.

9. XII. Bis 1^h mittags erregter Zustand: läuft aufgeregt herum.

9. XII. Körpergewicht 455 g

10. „ „ 460 „ Normaler Zustand.

12. „ „ 490 „

17. „ „ 470 „

22. „ „ 455 „ Verfiel in den Winterschlaf. Wurde chloroformiert.

Sektion. Die Oberfläche und die Rindensubstanz der Nieren sind intensiv gelbbraun, die Marksubstanz ist mehr rötlich und von der Rindensubstanz schwach abgegrenzt. Sonst keine pathologischen Veränderungen gefunden.

Versuch 50.

11. X. 1911. Weiblicher Igel von 330 g erhielt um

1^h 29′ mittags subcutan 0,002 g Strych. nitr. pro Kilogramm, d. i. im ganzen 0,0007 g.

1^h 33′. Tetanus mit stark ausgeprägtem Emprosthotonus: das Rückgrat stark ventral gekrümmt, die Füße nach vorn ausgestreckt und der Kopf stark dorsal gebogen.

1^h 45′. Derselbe Zustand. Atmung vorhanden.

2^h 7′. Tod.

Sektion. In den Bronchien kleine weiße, wurmartige Parasiten. Starke Injektion der Gefäße der inneren Organe. In der Magenschleimhaut stecknadelkopfgroße Ekchymosen.

Versuch 57.

7. X. 1911. Männlicher Igel von 450 g erhielt um 11^h 47′ mittags subcutan 1 ccm Curarelösung = 0,01 g Curare pro Kilogramm, d. i. im ganzen 0,0045 g.

12^h 13′. Liegt unbeweglich, Atmung schwach.

12^h 27′. Tod.

Sektion. Parasiten in den Bronchien (wie bei Versuch 50). Hyperämie des Magendarmkanals.

Versuch 62.

11. X. 1911. Weiblicher Igel von 415 g erhielt um 1^h 26′ mittags subcutan 0,012 g Cyankali pro Kilogramm, d. i. im ganzen 0,005 g.

1^h 41′. Erbrechen und beschleunigte Atmung.

12. X.	Körpergewicht	435 g
13. „	„	460 „
14. „	„	475 „
15. „	„	455 „
20. „	„	445 „
9. XI.	„	435 „
19. „	„	445 „

Erhielt subcutan 0,03 g Phenol pro Kilogramm (vgl. Versuch 80).

Versuch 67.

27. X. 1911. Weiblicher Igel von 375 g erhielt um 1^h 11′ mittags subcutan 1 gtt. Nicotin pro Kilogramm, d. i. im ganzen 0,38 gtt.

1^h 15′. Allgemeine Erregung. Krämpfe.

1^h 19′. Liegt auf der Seite. Prostration.

1^h 28′. Tod.

Sektion. Der linke Herzventrikel stark kontrahiert, der rechte erschlafft. Die Herzmuskulatur ist blaß mit stark verengten Gefäßen. Die Leber hat eine gelblichbraune Färbung. Die Gefäße der Bauchhöhle sind stark verengt.

Versuch 77.

19. XI. 1911. Weiblicher Igel von 445 g, der vor 22 Tagen 0,5 g Morph. mur. pro Kilogramm erhalten hatte (vgl. Versuch 24), erhielt um 2^h 5′ mittags subcutan 0,03 g Hydrargyr. bichlorat. pro Kilogramm, d. i. im ganzen 0,014 g.

5^h 20′. Vielfache Harnentleerung. Diarrhöe. Liegt unbeweglich mit geschlossenen Augen.

20. XI. Am Morgen tot gefunden.

Sektion. Rötung der Magen- und Darmschleimhaut. Diffuse Ekchymosen in der Schleimhaut des Dickdarmes mit geronnenem Blute im Lumen des Dickdarmes. Eiweiß im Harn.

Versuch 82.

19. XI. 1911. Weiblicher Igel von 385 g, der vor 23 Tagen 0,4 g Atropinsulfat pro Kilogramm erhalten hatte (vgl. Versuch 41), erhielt um 2^h 11′ mittags 0,05 g Phenol pro Kilogramm, d. i. im ganzen 0,02 g.

Keine Vergiftungserscheinungen.

21. XI.	Körpergewicht	395 g
22. „	„	420 „
23. „	„	400 „

29. XI. Körpergewicht 345 g | Liegt die ganze
7. XII. „ 330 „ | Zeit zusammen-
8. „ „ 315 „ | gerollt. Hat kei-
12. „ „ 300 „ | nen Appetit.
17. „ Am Morgen tot aufgefunden. Gewicht der Leiche 285 g.

Sektion. Die Leber ist von einer lehmgelben Farbe sowohl an der Oberfläche, wie auch im Querschnitt. Rötung der Schleimhaut des Magendarmkanals. Der Inhalt des Magendarmkanals ist schleimig-eitrig. Die Oberfläche und die Rindensubstanz der Nieren sind von einer hellen bräunlichgelben Farbe, die Marksubstanz ist rötlich, beide Substanzen sind durch einen dunklen Streifen getrennt. Der Harn enthält Eiweiß.

Versuche mit Kalium arsenicosum.

Wie aus der Tabelle I ersichtlich, verträgt der Igel subcutan 0,01 g Kalium arsenicosum pro Kilogramm des Körpergewichts, wobei diese Dosis keinerlei wahrnehmbare Vergiftungssymptome verursacht.

Tabelle I.
Kalium arsenicosum

Versuch Nr.	Körpergewicht des Igels g	Quantum des injizierten Kalium arsenicosum g	Dosis des Kalium arsenicosum pro 1 kg des Igels g	Dauer des Versuchs in Tagen	Resultat des Versuchs
2	685	0,005	0,007	24	Erholte sich
1	800	0,008	0,01	24	do.
15	510	0,005	0,01	52	—[1])
3	650	0,007	0,011	1	† nach 38 Std.
13	790	0,009	0,011	3	† n. ca. 3×24 Std.
14	640	0,007	0,011	16	†
4	750	0,009	0,012	77	Erholte sich
5	900	0,012	0,013	18	Wurde getötet
12	1160	0,015	0,013	53	Erholte sich
6	720	0,01	0,014	69	do.
8	600	0,0085	0,014	19	†
11	1500	0,021	0,014	ca. 1/2	†
7	1250	0,019	0,015	1/2	†
9	990	0,015	0,015	2 1/2	†
10	1000	0,015	0,015	1/2	†

Dosen von 0,011 g bis 0,014 g Kalium arsenicosum pro Kilogramm des Igels sind als terminale Dosen anzusehen: es treten mehr oder minder starke Vergiftungssymptome auf, bestehend aus Diarrhöe, Appetitlosigkeit, Sinken des Körpergewichts und nachfolgender Erholung oder aber es gesellen sich zu diesen Symptomen Krämpfe hinzu, und der Tod tritt in 12 bis 72 Stunden ein.

[1]) Wurde durch andere Igel verwundet und ging ein.

Gaben von 0,011 g bis 0,014 g Kalium arsenicosum pro Kilogramm des Igels können augenscheinlich starke pathologische Degenerationen der parenchymatösen Organe (Niere, Leber usw.) verursachen.

Die Schwankungen der Dosis tolerata zwischen 0,011 g bis 0,014 g pro Kilogramm sind augenscheinlich durch individuelle Eigenschaften (Ernährungszustand, Alter des Igels usw.) bedingt.

Die Dosis von 0,015 g Kalium arsenicosum pro Kilogramm des Igels ist unbedingt tödlich, und zwar erfolgt der Tod in 12 bis 60 Stunden.

Versuche mit Morphium hydrochloricum.

Mithin vertragen die Igel subcutan eine Dosis bis 0,7 g HCl-Morphin pro Kilogramm, hierbei schläft das Tier eine kürzere oder längere Zeit, und meistens ist am folgenden Tage eine Steigerung des Körpergewichts zu verzeichnen, wahrscheinlich infolge einer Kotretention. Die Dosis von 0,7 g Morphii muriatici pro Kilogramm erzeugt beim Igel einen vorübergehenden Krampfzustand.

Größere Morphiumdosen als obige, z. B. 0,75 g bis 0,8 g pro Kilogramm, töten den Igel in 4 bis 12 Stunden: nach einem kurzen Schlafzustande entstehen Krämpfe, und es tritt der Tod ein.

Unsere hauptsächlich im Herbst ausgeführten Versuche bestätigen vollkommen die Versuche Noés, der als Erster die erhöhte Resistenz der Igel im Herbst dem Morphium gegenüber nachgewiesen hat.

Tabelle II.

Morphium muriaticum.

Versuch Nr.	Körpergewicht des Igels g	Quantum des injizierten Morphium muriaticum g	Dosis des Morphium muriaticum pro 1 kg des Igels g	Dauer des Versuchs in Tagen	Resultat des Versuchs
16	870	0,0174	0,02	48	Erholte sich
17	755	0,04	0,05	50	do.
18	1200	0,072	0,06	50	do.
19	660	0,046	0,07	10	†[1])
20	730	0,058	0,08	11	†[2])
21	735	0,089	0,12	28	Erholte sich
22	805	0,161	0,2	34	do.
23	525	0,27	0,5	30	do.
24	525	0,27	0,5	22	do.
26	445	0,313	0,7	23	do.
25	805	0,605	0,75	1/2	† nach ca. 12 Std.
27	440	0,33	0,75	1/6	† nach ca. 4 „
28	475	0,38	0,8	1/6	† nach ca. 4 „

[1]) und [2]) Der Tod erfolgte durch eine Gastroenteritis.

Der Igel ist im Herbst sogar resistenter als das Kaninchen[1]). Letzteres verträgt nur 0,3 g Morphii muriatici pro Kilogramm, der Igel hingegen 0,7 g; folglich ist der Igel ca. 2 mal resistenter als das Kaninchen.

Versuche mit Atropinsulfat.

Dem Atropinsulfat gegenüber besitzt der Igel eine sehr große Resistenz. Dosen von 0,005 bis 0,46 g pro Kilogramm des Igels wirken nicht tödlich; es wird nur eine mehr oder minder starke allgemeine Erregung und eine Erweiterung der Pupille beobachtet.

Tabelle III.
Atropinum sulfuricum.

Versuch Nr.	Körpergewicht ges Igels g	Quantum des injizierten Atropinum sulfuricum g	Dosis des Atropinum sulfuricum pro 1 kg des Igels g	Dauer des Versuchs in Tagen	Resultat des Versuchs
29	775	0,004	0,005	55	Erholte sich
30	1250	0,01	0,008	40	† [2])
31	1500	0,015	0,01	60	Erholte sich
32	1300	0,02	0,015	56	do.
33	980	0,02	0,02	70	do.
34	640	0,02	0,03	6	† [3])
35	720	0,028	0,04	22	Erholte sich
36	450	0,023	0,05	7	† [4])
37	545	0,055	0,1	6	† [5])
38	545	0,109	0,2	21	Erholte sich
40	400	0,12	0,3	25	do.
41	500	0,2	0,4	23	do.
42	475	0,22	0,46	14	do.
39	465	0,24	0,5	—	† nach 55 Min.
43	500	0,25	0,5	$^1/_6$	† nach ca. 4 Std.
44	700	0,385	0,55	$^1/_6$	† nach ca. 4 „

Als tödliche Dosis gilt 0,5 g Atropinsulfat pro Kilogramm des Igels.

Auch dem Atropinsulfat gegenüber besitzt der Igel eine größere Resistenz als das Kaninchen; die letale Dosis des letzteren beträgt 0,25 bis 0,3 g Atropinsulfat pro Kilogramm; die des Igels 0,5 g[6]).

[1]) Kontrollversuche. 1. Kaninchen von 1320 g erhielt subcutan 0,8 g Morph. mur. pro Kilogramm und erholte sich.

2. Kaninchen von 1080 g erhielt subcutan 0,4 g Morph. mur. pro Kilogramm; tot in $2^1/_2$ Stunden.

3. Kaninchen von 1300 g erhielt subcutan 0,5 g Morph. mur. pro Kilogramm; tot in 1 Stunde 25 Minuten.

[2]), [3]) und [4]) Gingen an einer Gastroenteritis ein.

[5]) Tod durch eine croupöse Pneumonie verbunden mit Empyem.

[6]) Unsere diesbezüglichen Versuche werden später veröffentlicht werden.

Nach Noé ist die letale Dosis des Igels 0,36 bis 0,415 g Atropinsulfat pro Kilogramm — nach unseren Versuchen verträgt der Igel sogar 0,46 g und geht erst bei 0,5 g pro Kilogramm ein: folglich sind unsere Igel dem Atropinsulfat gegenüber noch widerstandsfähiger als diejenigen Noés.

Versuche mit Strychninnitrat.

Das Strychninnitrat, den Igeln subcutan eingeführt, verursacht schon in Gaben von 0,5 bis 1,0 mg pro Kilogramm mehr oder minder starke Krämpfe und Tetanus, die aber nicht tödlich verlaufen. Eine Dosis von 1,5 mg Strychninnitrat pro Kilogramm des Igels führt zu anhaltenderen Krämpfen und Tetanus, und wirkt dermaßen schwächend auf den Igel, daß er sich nicht mehr erholen kann, und nach einer längeren Zeit (17 Tagen) eingeht.

Tabelle IV.
Strychninum nitricum.

Versuch Nr.	Körpergewicht des Igels g	Quantum des injizierten Strychninum nitricum g	Dosis des Strychninum nitricum pro 1 kg des Igels g	Dauer des Versuchs in Tagen	Resultat des Versuchs
48	370	0,0002	0,0005	27	Erholte sich
47	685	0,0007	0,001	29	do.
51	300	0,00045	0,0015	17	†
49	650	0,0013	0,002	—	† nach 12 Min.
50	330	0,0007	0,002	—	† nach 38 Min.
46	575	0,0018	0,003	—	† n. 1 Std. 4 Min.
45	330	0,01	0,03	—	† nach 7 Min.

Dosen von 2 mg und größere pro Kilogramm des Igels wirken unbedingt tödlich; der Tod erfolgt in 7 Minuten bis 1 Stunde. Bei sämtlichen Strychnininjektionen wurde ein sehr charakteristischer Tetanus mit einem stark ausgeprägten Emprosthotonus beobachtet: das Rückgrat stark ventral gekrümmt, die Füße nach vorn ausgestreckt und der Kopf stark dorsal gebogen.

Nach Kobert ist die letale Strychnindosis des Igels gleich 2 mg pro Kilogramm; die des Kaninchens, der Katze und des Hundes ist gleich 1 mg pro Kilogramm, folglich ist nach Kobert der Igel zweimal resistenter als die oben angeführten Versuchstiere.

Nach unseren Versuchen ist der Igel und das Kaninchen gleich empfindlich dem Strychnin gegenüber.

Versuche mit Curare.

1 g Curare (Grübler geprüft) wurde im Mörser mit physiologischer Kochsalzlösung verrieben und auf ein Volumen von 100 ccm gebracht,

wiederholt umgeschüttelt und nach 24 Stunden filtriert. Zu allen Versuchen wurde diese Lösung verwandt: 1 ccm dieser Lösung ist gleich 0,01 g Curare.

Kontrollversuch.

Um die Toxicität dieser Curarelösung zu bestimmen, wurden Fröschen von ca. 50 g Körpergewicht Dosen subcutan injiziert:

I. 3 Fröschen zu je 0,5 ccm = 0,005 g Curare; alle 3 Frösche gingen ein.

II. 3 Fröschen zu je 0,25 ccm = 0,0025 g Curare; von diesen 3 Fröschen lag der erste ca. 98 Stunden, der zweite ca. 119 Stunden auf dem Rücken (paralysiert); der dritte ging ein.

III. 3 Fröschen zu je 0,1 ccm = 0,001 g Curare; der erste von diesen 3 Fröschen lag auf dem Rücken ca. 99 Stunden; der zweite ging ein, der dritte lag ca. 110 Stunden.

Mithin ist die tödliche Dosis des Frosches 0,005 g Curare. 0,025 bis 0,001 g Curare bewirken starke Vergiftungserscheinungen, wobei in 4 Fällen Erholung eintrat und 2 tödlich verliefen.

Folglich ist vorliegendes Curarepräparat recht wirksam.

2 Kaninchen wurde obige Curarelösung eingeführt, und zwar erhielt das erste subcutan 0,5 ccm = 0,005 g Curare pro Kilogramm. Nach $2^h 41'$ dauernden, schweren Vergiftungserscheinungen erholte sich das Kaninchen vollständig. Das zweite Kaninchen erhielt subcutan 1 ccm = 0,01 g Curare pro Kilogramm. Nach 20′ erfolgte der Tod.

Mithin beträgt die tödliche Curaredosis des Kaninchens 1 ccm = 0,01 g Curare pro Kilogramm; 0,5 ccm = 0,005 g Curare ist die Dosis tolerata des Kaninchens.

Igelversuche.

Dieselbe Curarelösung, den Igeln eingeführt, ergab:

1. daß eine Dosis von 0,25 ccm = 0,0025 g Curare pro Kilogramm beim Igel keinerlei sichtbare Vergiftungserscheinungen hervorruft.

2. Eine Dosis von 0,5 ccm = 0,005 g Curare pro Kilogramm tötet den Igel entweder sehr schnell (38 Minuten), oder aber schwächt seinen Organismus derart, daß er über kurz oder lang doch eingeht (in 15 Tagen).

3. Dosen von 0,75 ccm = 0,0075 g und mehr Curare pro Kilogramm töten den Igel in 20 bis 60 Minuten. Das Kaninchen verträgt 0,5 ccm = 0,005 g Curare pro Kilogramm und ist folglich widerstandsfähiger dem Curare gegenüber als der Igel.

Tabelle V.

Curare.

Versuch Nr.	Körpergewicht des Igels g	Quantum des injizierten Curare g	Dosis des Curare pro 1 kg des Igels g	Dauer des Versuchs in Tagen	Resultat des Versuchs
54	690	0,0017	0,0025	12	Keine Vergiftungserscheinungen[1])
53	1015	0,005	0,005	—	† nach 38 Min.
55	545	0,0027	0,005	15	†
56	350	0,0026	0,0075	—	† nach 1 Std.
52	460	0,005	0,01	—	† nach 20 Min,
57	450	0,0045	0,01	—	† nach 40 Min.

Versuche mit Cyankali[2]).

Kontrollversuch.

Ein Kaninchen von 1670 g erhielt subcutan 0,01 g Cyankali pro Kilogramm und ging in 17 Minuten ein.

Tabelle VI.

Cyankalium.

Versuch Nr.	Körpergewicht des Igels g	Quantum des injizierten Cyankali g	Dosis des Cyankaliums pro 1 kg des Igels g	Dauer des Versuchs in Tagen	Resultat des Versuchs
58	435	0,0035	0,008	42	Erholte sich
59	520	0,0052	0,01	22	†[3])
62	415	0,005	0,012	39	Erholte sich
61	340	0,005	0,014	$^1/_4$	† nach 6 Std.
60	295	0,0059	0,02	—	† nach 43 Min.

Die Cyankaliversuche beim Igel ergaben, daß

1. Dosen von 0,008 bis 0,012 g pro Kilogramm vom Igel ertragen werden, wobei Erbrechen eintritt und in der Folge eine Steigerung des Körpergewichts beobachtet wird (letztere wird höchstwahrscheinlich durch Reizung des Digestionsapparates

---

[1]) Tod durch eine eitrige Myocarditis erfolgt.

[2]) Zu allen Injektionen wurde ein wasserfreies Merckaches Cyankalipräparat verwandt.

[3]) Der Igel 59 war vor 69 Tagen zum Versuch 6 verwandt worden (wobei er 0,014 g Kal. arsenicos. pro Kilogramm erhalten hatte), so daß der Tod durch beide Gifte herbeigeführt worden ist.

und eine dadurch hervorgerufene Steigerung des Appetits bedingt).

2. Die tödliche Dosis beträgt beim Igel 0,014 g pro Kilogramm. Beim Kaninchen hingegen nur 0,01 g. Mithin wäre der Igel dem Cyankali gegenüber nur unbedeutend resistenter als das Kaninchen.

Nach Harnack verträgt der Igel 0,05 g Cyankali, die Katze nur 0,01 g (gerechnet pro ganzes Tier).

Strubell fand, daß der Igel diesem Gifte gegenüber eine größere Resistenz besitzt als das Meerschweinchen, das Kaninchen und ein erwachsener Hund. Der Unterschied in Harnacks und unseren Resultaten könnte von der Reinheit des angewandten Cyankalipräparats herrühren.

Versuche mit Nicotin.

Nicotinum purissimum Merck wurde mit ein und derselben Pipette in Tropfen abgemessen, und das Gewicht von je 10 Tropfen in drei Proben bestimmt, wobei das mittlere Gewicht 1 gtt. Nicotin gleich 0,025 g war. Mit derselben Pipette wurde eine Stammlösung derart zubereitet, daß 1 ccm der Lösung 1 Tropfen Nicotin enthielt. Um Bruchteile eines Tropfens einzuführen, wurden dementsprechende Verdünnungen dieser Stammlösung gemacht.

Kontrollversuche.

Die Kontrollversuche ergaben, daß 1 gtt. = 0,025 g Nicotin pro Kilogramm beim Kaninchen starke Vergiftungserscheinungen hervorruft, wobei das Kaninchen sich erholt oder auch eingeht.

Tabelle VII.

Kontrollversuche mit Nicotin.

Tier	Versuch Nr.	Körpergewicht des Tieres g	Quantum des injizierten Nicotins gtt.	Dosis des Nicotins pro 1 kg des Tieres gtt.	Dauer d. Versuchs in Tagen	Resultat des Versuchs
Kaninchen	1	1425	0,7	0,5	14	Erholte sich
	2	1100	1,1	1,0	11	do.
	4	1750	1,8	1,0	—	† nach 12 Min.
	3	1700	2,55	1,5	—	† nach 8 Min.
Katzen	4	2050	0,2	0,1	8	Erholte sich
	5	1900	0,24	0,125	4	do.
	6	2300	0,37	0,167	4	do.
	7	2850	0,57	0,2	6	do.
	3	2450	0,61	0,25	—	† nach 14 Min.
	2	3650	1,8	0,5	—	† nach 6 Min.
	1	3850	5,8	1,5	—	† nach 5 Min.

Kleinere Dosen als obige wirken nicht tödlich. Größere Dosen hingegen bewirken den sicheren Tod in einigen Minuten. Die tödliche Nicotindosis der Katzen beträgt 0,25 gtt. = 0,0063 g pro Kilogramm, wobei die Tiere unter Erscheinungen wie Speichelfluß, Erbrechen, Kot- und Harnentleerung, allgemeiner Erregung, beschleunigter Atmung und starken klonischen Krämpfen eingehen. Eine Dosis von 0,2 gtt. = 0,005 g Nicotin pro Kilogramm wirkt bei den Katzen nicht tödlich und obige Vergiftungserscheinungen sind in einem schwächeren Maßstabe zu beobachten. Letztere Dosis wäre als Dosis tolerata der Katzen anzusehen.

Igelversuche.

Die Dosis tolerata des Igels schwankt zwischen 0,5 bis 1 gtt. resp. 0,013 bis 0,025 g Nicotin pro Kilogramm. Größere Dosen wirken stets tödlich.

Die Vergiftungserscheinungen beim Igel sind die nämlichen wie beim Kaninchen.

Tabelle VIIa.

Nicotinum.

Versuch Nr.	Körpergewicht des Igels g	Quantum des injizierten Nicotins gtt.	Dosis des Nicotins pro 1 kg des Tieres gtt.	Dauer des Versuchs in Tagen	Resultat des Versuchs
63	780	0,08	0,1	14	Erholte sich
64	460	0,23	0,5	4	†
69	345	0,17	0,5	—	† nach ca. 2 Std.
70	470	0,24	0,5	—	† nach ca. 3 Std.
67	375	0,38	1,0	—	† nach 17 Min.
71	445	0,45	1,0	23	Erholte sich
72	655	0,66	1,0	19	do.
65	465	0,47	1,0	30	do.
66	405	0,61	1,5	—	† nach 46 Min.
68	385	0,77	2,0	—	† nach 53 Min.

Diese relativ großen Schwankungen der Dosis tolerata der Igel hängen augenscheinlich von der Individualität der genannten Tiere ab. Vergleichen wir die Dosis tolerata des Igels mit der des Kaninchens und der Katze, so finden wir, daß der Igel und das Kaninchen gleich resistent dem Nicotin gegenüber sind, indem sie bis zu 1 gtt. = 0,025 g pro Kilogramm vertragen. Katzen hingegen besitzen eine Empfindlichkeit diesem Gifte gegenüber. Ihre Dosis tolerata beträgt 0,2 gtt. = 0,005 g Nicotin pro Kilogramm.

Mithin sind der Igel und das Kaninchen dem Nicotin gegenüber ca. 4 bis 5 mal resistenter als die Katze.

Sublimatversuche.

Folglich verträgt der Igel eine Dosis von 0,01 g Sublimat pro Kilogramm; Dosen von 0,02 bis 0,05 g pro Kilogramm töten den Igel in

einem Zeitraume von 12 Stunden bis 32 Tagen, wobei der Tod durch eine Nephritis hervorgerufen wird.

Tabelle VIII.

Hydrargyrum bichloratum.

Versuch Nr.	Körpergewicht des Igels g	Quantum des injizierten Hydrargyrum bichloratum g	Dosis des Hydrargyrum bichloratum pro 1 kg des Igels g	Dauer des Versuchs in Tagen	Resultat des Versuchs
73	425	0,0043	0,01	39	Erholte sich
74	590	0,012	0,02	32	†
77	445	0,014	0,03	1/2	† nach ca. 12 Std.
76	525	0,021	0,04	1	†
75	650	0,033	0,05	8	†

Nach einer Dosis von 0,05 g Sublimat pro Kilogramm lebte ein Igel noch 8 Tage, so daß die Igel in einem gewissen Sinne durchaus eine Resistenz dem Sublimat gegenüber besitzen.

Phenolversuche.

Auch dem Phenol gegenüber besitzen die Igel eine recht bedeutende Resistenz: Dosen von 0,01 bis 0,04 g Phenol pro Kilogramm wirken nicht tödlich. Nach einer Dosis von 0,05 g Phenol pro Kilogramm starb der Igel nach 29 Tagen, wobei im Harn Eiweiß nachgewiesen wurde.

Tabelle IX.

Phenolum.

Versuch Nr.	Körpergewicht des Igels g	Quantum des injizierten Phenols g	Dosis des Phenols pro 1 kg des Igels g	Dauer des Versuchs in Tagen	Resultat des Versuchs
78	605	0,006	0,01	39	Erholte sich
79	455	0,009	0,02	38	do.
80	445	0,014	0,03	20	do.
81	500	0,02	0,04	20	do.
82	385	0,02	0,05	29	†

Resümee.

Die Resultate unserer 82 Versuche sind in der Tabelle X zusammengefaßt mit Angabe der maximalen, nicht tödlich wirkenden Dosen und der minimalen tödlichen Dosen des Igels.

Die Dosis tolerata und die Dosis letalis des Igels sind bei einigen Giften recht großen Schwankungen unterworfen. So schwankt z. B. die Dosis tolerata des Kalium arsenicosum beim Igel zwischen 0,01 bis 0,014 g pro Kilogramm. Die Dosis letalis hingegen schwankt zwischen 0,011 bis 0,015 g pro Kilogramm. Ähnliche Schwankungen sind auch beim Nicotin zu verzeichnen (siehe Tabelle). Diese Schwankungen hängen, wie schon erwähnt, von der Individualität der Igel ab.

In anderen Fällen ist die Grenze zwischen der Dosis tolerata und der Dosis letalis eine recht scharfe (Morphium, Atropin, Cyankalium usw.).

Morphium und Atropin töten den Igel nur in relativ großen Dosen, in bezug auf ihre Resistenz gegenüber den genannten Giften sind die Igel als Insektenfresser den grasfressenden Tieren gleichzustellen. Letztere besitzen bekanntlich eine große Resistenz dem Morphium und Atropin gegenüber. So ist der Igel letzteren Giften gegenüber durchaus resistenter als das Kaninchen.

Tabelle X.

Substanzen	Zahl der Versuche	Größe der pro 1 kg des Igels injiziert. Dosen g	Erholten sich		Gingen ein	
			Igelzahl	Dosis tolerata g[1])	Igelzahl	Dosis letalis g[1])
Kalium arsenicosum . . .	15	0,007—0,015	7	0,01—0,014	8	0,011—0,015
Morphium muriaticum . .	13	0,02—0,8	10	0,7	3	0,75
Atropinum sulfuricum . .	16	0,005—0,55	13	0,46	3	0,5
Strychninum nitricum . .	7	0,0005—0,03	2	0,001	5	0,0015
Curare	6	0,0025—0,01	1	0,0025	5	0,005
Cyankalium	5	0,008—0,02	3	0,012	2	0,014
Nicotinum	10	0,0025—0,05	4	0,013—0,025	6	0,013—0,038
Hydrargyrum bichloratum	5	0,01—0,05	1	0,01	4	0,02
Phenolum	5	0,01—0,05	4	0,04	1	0,05

Auch dem Cyankali und dem arsenigsauren Kali gegenüber ist der Igel resistenter als das Kaninchen[2]).

Dem Nicotin gegenüber sind der Igel und das Kaninchen gleich resistent und ca. 4 bis 5 mal resistenter als die Katze.

---

[1]) Gerechnet pro 1 kg des Körpergewichts.

[2]) Nach unseren Versuchen verträgt das Kaninchen subcutan 0,009 bis 0,01 g Kalium arsenicosum pro Kilogramm (letztere Versuche werden später veröffentlicht).

Nur dem Curare gegenüber ist der Igel nach unseren Versuchen augenscheinlich empfindlicher als das Kaninchen.

Mithin ist der Igel obigen Giften gegenüber elektiv resistent. Fürs erste ist es uns nicht möglich, dieses Verhalten des Igels den Giften gegenüber zu erklären.

Im Vergleich mit dem Menschen tritt die elektive Resistenz des Igels obigen Giften gegenüber noch schärfer hervor (siehe Tabelle XI). Ein Mensch von 70 kg Körpergewicht müßte 70 mal mehr Gift vertragen als ein Igel von 1 kg Körpergewicht. So verträgt der Igel 0,46 g Atropinsulfat pro Kilogramm; bei einer gleichen Resistenz müßte der Mensch 32,2 g Atropinsulfat vertragen. In der Norm verträgt der Mensch nicht ohne schwere Vergiftungserscheinungen, resp. mit darauffolgendem Tode mehr als 0,13 g Atropin (gerechnet auf ca. 70 kg).

Tabelle XI.

Substanzen	Dosis tolerata pro 1 kg des Igels g	Die entsprechende Dosis, berechnet pro 70 kg eines Menschen, wäre g	Die minimale letale Dosis des Menschen [nach Kobert[1])] beträgt g	Folglich ist der Igel resistenter als der Mensch
Atropinum sulfuricum	0,46	32,2	0,13	248 mal
Morphium muriaticum	0,7	49,0	0,2	245 „
Nicotinum	0,025	1,75	0,06	29 „
Kalium arsenicosum	0,014	0,98	0,1	10 „
Curare	0,0025	0,175	0,024	7 „
Cyankalium	0,012	0,84	0,15	6 „
Hydrargyrum bichloratum	0,01	0,7	0,18	4 „
Phenolum	0,04	2,8	1,5	2 „
Strychninum nitricum	0,001	0,07	0,1	—

Teilen wir nun 32,2 auf 0,13, so finden wir, daß der Igel 248 mal resistenter dem Atropin gegenüber wäre als der Mensch.

Die tödliche Cantharidindosis des Igels beträgt 0,14 g pro Kilogramm (1 g Cantharidin tötet 7 kg Igel). Die äquivalente Dosis eines Menschen von 70 kg wäre folglich 9,8 g Cantharidin. Die minimale tödliche Cantharidindosis des Menschen ist gleich 0,03 g.

Mithin wäre der Igel nach Ellinger 327 mal resistenter dem Cantharidin gegenüber als der Mensch. Folglich ist die

[1]) R. Kobert, Lehrb. d. Intoxikationen. Stuttgart 1906.

Morphium- und Atropinresistenz des Igels eine unbedeutend geringere als seine Cantharidinresistenz.

Die minimalen tödlichen Dosen des Menschen sind natürlich nicht genau bekannt, so daß die Berechnungen in Tabelle XI keinen Anspruch auf eine besondere Genauigkeit haben. Sie dienen nur zu einer ungefähren vergleichenden Bewertung der Resistenz. Andererseits besitzt der Igel im Vergleich zum Menschen gar keine Resistenz dem Strychnin gegenüber.

Im Vergleich zu den anderen Giften ist die Morphium- und Atropinresistenz des Igels eine kolossale. Wodurch diese Resistenz hervorgerufen wird, müssen weitere Versuche klarlegen.

Ellinger[1]) fand, daß das Cantharidin beim Igel quantitativ durch die Nieren ausgeschieden wird. Es liegt die Möglichkeit vor, daß das Schicksal des Atropins und des Morphiums beim Igel ein gleiches ist. Auch ist es möglich, daß letztere Gifte im Organismus des Igels energisch zerstört, resp. auf irgendeine Art unschädlich gemacht werden.

Einige Autoren, Harnack[2]) und Behring[3]), haben die oben beschriebene Widerstandsfähigkeit des Igels einigen Giften gegenüber eine Resistenz genannt, Lewin[4]) hingegen eine Immunität.

Unserer Ansicht nach bleibt es sich gleich, ob wir das als eine Immunität oder eine Resistenz bezeichnen, ist doch die Immunität ein relativer Begriff, und in der Natur gibt es wohl kaum eine scharfe Grenze zwischen einer Immunität und einer Resistenz. Ist ein Tier verhältnismäßig resistent irgendeinem Gifte gegenüber, so können wir mit Recht das Tier als relativ immun diesem Gifte gegenüber bezeichnen.

---

1) A. Ellinger, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 45, 108.
2) E. Harnack, Deutsche med. Wochenschr. 1898, 745.
3) E. Behring, Deutsche med. Wochenschr. 1898, 700.
4) L. Lewin, Deutsche med. Wochenschr. 1898, 373.

Über die Rolle der Carboxylase in den Pflanzen.

Von

W. Zaleski und Elisabeth Marx.

(Aus dem Pflanzenphysiologischen Institut der Universität Charkow.)

(Eingegangen am 9. Dezember 1912.)

Wir haben vor kurzem gezeigt[1]), daß die Erbsensamen das von Neuberg[2]) entdeckte Ferment, die Carboxylase, enthalten, das die Zerstörung von Brenztraubensäure bewirkt. Unsere Versuche waren nicht mit der freien Brenztraubensäure, sondern mit dem Natriumsalze derselben ausgeführt.

Es war der Zweck vorliegender Arbeit, zu untersuchen, ob auch andere Pflanzensamen Carboxylase enthalten und ob sie auch freie Brenztraubensäure zu spalten vermögen (wie dies Neuberg für Hefen gezeigt hat). Weiter haben wir auch versucht, in diesem Falle Acetaldehyd zu finden; dieser bildet sich nämlich bei der Vergärung von Brenztraubensäure durch Carboxylase, wie es Neuberg dargetan hat.

Unsere Versuche wurden mit den zermahlenen Samen in der früher beschriebenen Weise ausgeführt[3]). Die Samen, die zu diesen Experimenten dienten, wurden mit Sublimat sterilisiert, mit Wasser gut ausgewaschen und dann getrocknet und zermahlen.

Versuch 1.

CO_2 für 5 g Erbsenpulver pro 22 Stunden in Milligramm:

Wasser	8,7
Brenztraubensäure 0,3 % . .	13,0

[1]) W. Zaleski und E. Marx, diese Zeitschr. 47, 1912.

[2]) C. Neuberg und L. Karczag, diese Zeitschr. 36, 60, 68 u. 76.

[3]) W. Zaleski und E. Marx, diese Zeitschr. 48, 1, 1912.

Versuch 2.

CO_2 für 10 g Erbsenpuler pro 2½ Stunden in Milligramm:

Wasser	9,5
Brenztraubensäure 0,5 %	15,6

Versuche 3 bis 6.

CO_2 für 10 g Pulver der Samen von Lupinus luteus pro 6 bis 8 Stunden in Milligramm:

Wasser	6,6	6,6	6,5	6,5
Brenztraubensaures Natrium 0,9 %	29,1	25,2	—	—
Brenztraubensäure 0,3 %	—	—	20,5	20,4

Versuch 7.

CO_2 für 10 g Pulver der Samen von Vicia Faba minor pro 5½ Stunden in Milligramm:

Wasser	12,0
Brenztraubensaures Natrium 1 %	33,0

Versuch 8.

CO_2 für 5 g Pulver der Samen von Vicia Faba pro 12 Stunden in Milligramm:

Wasser	13,0
Brenztraubensäure 0,3 %	16,5

Versuch 9.

CO_2 für 7 g Pulver der Samen von Vicia Faba minor pro 20 Stunden in Milligramm:

Wasser	20,4
Brenztraubensäure 0,3 %	25,2

Die oben angeführten Versuche zeigen, daß die Samen von Lupinus luteus freie Brenztraubensäure fast mit derselben Energie wie die Alkalisalze derselben angreifen. Nach Ablauf des Versuches war die Reaktion des Mehles in beiden Fällen sauer und die Brenztraubensäure wurde fast ganz zerstört. Die Erbsensamen spalten freie Brenztraubensäure, aber nicht so energisch wie deren Alkalisalze, da im letzteren Falle die Reaktion des Mehles alkalisch war, was auf der Bildung von Alkalicarbonat beruht. Sehr schwach wird die freie Brenztraubensäure durch die Samen von Vicia Faba zerstört, während diese sehr energisch die Alkalisalze derselben angreifen, obwohl in diesem Falle die Reaktion des Mehles zu Ende des Versuches neutral war.

Wir haben schon früher gezeigt[1]), daß die postmortale CO_2-Produktion der Erbsensamen auf Kosten der Brenztraubensäure in der Luft und im Wasserstoff mit gleicher Energie vor sich geht. Weiter zeigen unsere Versuche, daß Lupinensamen Brenztraubensäure auch im Vakuum zerstören. So z. B.

Versuche 10 bis 11.

CO_2 für 10 g Pulver der Samen von Lupinus luteus pro 20 Stunden im Vakuum in Milligramm:

Wasser	2,3	2,5
Brenztraubensäure 0,3 %	14,5	14,6

Im Gegensatz zu allen oben erwähnten Objekten wird die CO_2-Produktion der unreifen Erbsensamen weder durch die freie Brenztraubensäure noch durch das Natriumsalz derselben befördert, sondern im Gegenteil sogar vermindert. So z. B.

Versuch 12.

CO_2 für 4 g Pulver der unreifen Erbsensamen pro 4 Stunden in Milligramm:

Wasser	21,0
Brenztraubensäure 0,3 % .	15,0

Versuch 13.

CO_2 für 3,5 g Pulver der unreifen Samen von Erbsen pro 7 1/2 Stunden in Milligramm:

Wasser	37,1
Brenztraubensaures Natrium 1 % .	28,0

Wir haben auch mit anderen Objekten keine positiven Resultate erhalten und werden später auf diese Frage zurückkommen. Vorläufig wollen wir nicht behaupten, daß diese Objekte keine Carboxylase enthalten.

Nach Neubergs Untersuchungen spaltet Carboxylase Brenztraubensäure in Kohlendioxyd und Acetaldehyd. Wir haben nun auch gefunden, daß sich bei der Vergärung von Brenztraubensäure durch die Samen Acetaldehyd bildet.

In diesen Versuchen wurden die Portionen der pulverisierten Lupinensamen zu je 70 g in Kolben mit einer 0,3 %igen Lösung von Brenztraubensäure und Toluol (7 bis 8 %) ver-

[1]) W. Zaleski und E. Marx, diese Zeitschr. 47, 1912.

mengt. Zur Kontrolle wurde dieselbe Menge der Substanz mit einer entsprechenden Quantität destillierten Wassers und Toluol versetzt. Die Kolben wurden luftdicht verschlossen und dann 20 Stunden stehen gelassen. Nach Ablauf des Versuches wurde der Inhalt der Kolben auf je 300 ccm gebracht und die Flüssigkeit abfiltriert. Dann wurden aus 150 ccm der Lösung je 50 ccm unter guter Kühlung abdestilliert.

Die so erhaltenen Destillate geben die Reaktionen auf Aldehyde, z. B. rote Färbung mit fuchsinschwefeliger Säure und die Bildung eines Silberspiegel. Weiter lieferten die Destillate die für Acetaldehyd charakteristische Probe von Rimini: blaue Färbung mit einer Lösung von Nitroprussidnatrium und Diäthylamin.

Da wir Acetaldehyd nicht nur in der Versuchsportion, sondern auch in den Kontrollobjekten gefunden haben, so haben wir daher versucht, die Menge desselben nach der Intensität der Reaktion mit Nitroprussidnatrium und Diäthylamin vergleichend zu bestimmen. In diesem Falle haben wir nachgewiesen, daß die Acetaldehydmenge der Kontrollportion 10mal kleiner als die der Versuchsobjekte war. Weiter haben wir in den Destillaten den Acetaldehyd als p-Nitrophenylhydrazon gefällt. Zu diesem Zweck wurden die Destillate mit einer klar filtrierten Lösung von p-Nitrophenylhydrazin in $50^0/_0$iger Essigsäure versetzt. Es bildete sich sofort in der Versuchsportion ein Niederschlag von goldgelbem Acetaldehyd-p-nitrophenylhydrazon, während die Destillate der Kontrollportion mit diesem Reagens nur eine schwache Trübung gaben.

Die oben beschriebenen Versuche haben wir auch mit Erbsensamen ausgeführt. Auch in diesem Falle haben wir in der Versuchsportion eine weit größere Menge von Acetaldehyd als in den Kontrollobjekten gefunden.

Unsere Destillate enthielten kein Aceton, da die Proben von Gunning und Legal negativ ausfielen. Nur haben wir in den Destillaten eine geringe Menge von Furfurol gefunden.

Es ist schwer zu entscheiden, ob die geringe Menge von Acetaldehyd, die wir in der Kontrollportion gefunden haben, sich während des Versuches bildet, da wir bei der Destillation des Extraktes der Samen von Lupinus luteus bei schwach saurer Reaktion in den Destillaten Acetaldehyd nachgewiesen haben. Es ist wohl möglich, daß sich Acetaldehyd bei der Destillation

auf Kosten der Kohlenhydrate[1]) bildet. Es ist aber auch möglich, daß die Samen Acetaldehyd enthalten. So hat Mazé[2]) gefunden, daß unreife Samen Acetaldehyd enthalten, der beim Trocknen derselben sich verflüchtigt. Es ist möglich, daß sich Acetaldehyd in Verbindung mit Eiweißstoffen in den Samen in Spuren vorfindet.

Die oben beschriebenen Versuche, sowie die anderen, über die wir später zu berichten gedenken, sprechen für einen gewissen Parallelismus zwischen der Zymase und Carboxylase. So sehen wir, daß die Leguminosensamen, die reich an Zymase sind[3]), auch Carboxylase enthalten. Wenn man auch zurzeit keinen entscheidenden Beweis für die Teilnahme der Carboxylase an der Zuckervergärung hat, so ist dennoch zu vermuten, daß die Carboxylase eine bestimmte Rolle in dem System der Fermente spielt, das wir gemeinsam als Zymase bezeichnen. In diesem Falle stellt also Brenztraubensäure ein intermediäres Produkt der alkoholischen Gärung dar. Vor kurzem haben Neuberg und Kerb[4]) die Ansicht ausgesprochen, daß die Brenztraubensäure ein Zwischenprodukt der alkoholischen Gärung ist. Kostytschew[5]) nimmt an, daß primäre Zuckerspaltung zur Bildung von zwei Molekülen von Brenztraubensäure und aktivem Wasserstoff führt. Wir können dieser Meinung nicht beistimmen, da unserer Ansicht nach die Brenztraubensäure eine dritte oder zweite Abbaustufe der Glucose darstellt. Dennoch haben wir die Absicht, mit der Veröffentlichung unserer Versuchsergebnisse zu warten, bis unsere Studien über den Abbau der Kohlenhydrate im Pflanzenorganismus abgeschlossen sein werden.

Der bei der Spaltung von Brenztraubensäure auftretende Acetaldehyd wird teils zum Alkohol reduziert, teils in einer anderen Weise verarbeitet.

Battelli und Stern[6]) und später Embden und Baldes[7]) haben beobachtet, daß tierische Gewebe Acetaldehyd in Äthyl-

[1]) Salkowski, Arch. f. d. ges. Physiol. 56, 339.
[2]) Mazé, Compt. rend. 151, 1383.
[3]) Godlewski, Bull. de l'Acad. d. Sc. Cracovie 1911, 628.
[4]) C. Neuberg und J. Kerb, Zeitschr. f. Gärungsphysiol. 1, 114, 1912.
[5]) Kostytschew, Zeitschr. f. physiol. Chem. 72, 130, 1912.
[6]) Battelli und Stern, Bull. de Soc. Biol. 1910.
[7]) G. Embden und K. Baldes, diese Zeitschr. 45, 157.

alkohol überführen. Kostytschew[1]) gibt auch an, daß lebende und abgetötete Hefe Acetaldehyd in Äthylalkohol überführen können.

Die Umwandlung des Acetaldehyds in Äthylalkohol durch die höheren Pflanzen geht nur bei bestimmten Bedingungen vor sich. So haben wir beobachtet, daß abgetötete Erbsensamen auf Kosten von Brenztraubensäure Äthylalkohol bilden, während Lupinensamen zu einer solchen Umwandlung nicht befähigt sind. Diese Erscheinung steht im Zusammenhang mit den reduzierenden Eigenschaften dieser Objekte. Weiter haben wir gefunden, daß die Erbsensamen nur 40 bis 50% von Acetaldehyd in Äthylalkohol überführen. Ob die Umwandlung von Acetaldehyd nach der Cannizaro-Reaktion vor sich geht oder ob die abgetöteten Erbsensamen an reduzierenden Stoffen oder an Reduktasen nicht reich genug sind, soll durch weitere Untersuchungen gezeigt werden.

---

[1]) S. Kostytschew, Zeitschr. f. physiol. Chem. 79, 130, 359.

Die Temperatur-Frequenz-Kurve des Säugerherzens[1]).

Von

Aristides Kanitz.

(Eingegangen am 12. Dezember 1912.)

Von den Daten über das überlebende Säugerherz sind die von Langendorff (1, 2), der durch die Kranzgefäße der völlig isolierten Herzen defibriniertes Blut desselben Tieres, oder dieses Blut mit gleichem Volum NaCl-Lösung von 0,8 % vermischt, leitete, und die Contractionen der Kammerspitze registrierte, die wichtigsten. Von den vielen von Langendorff mitgeteilten Versuchsreihen lassen aber nur die vier in Tabelle I enthaltenen, über Katzenherzen, eine rechnerische Verwendung zu. Einige, auf hohe Temperaturen sich beziehende Versuchsreihen sind unbrauchbar, weil sie nicht genug Beobachtungsdaten bringen; die meisten Versuchsreihen sind aber deshalb ungeeignet, weil sie nur über die Temperatur des durchströmenden Blutes, nicht aber über die Temperatur des Herzens selbst — die im allgemeinen einige Grade unter der Temperatur des Blutes blieb — Angaben enthalten[2]). Die in Tabelle I verzeichneten Temperaturen wurden mittels eines sehr leichten und empfindlichen Thermometers, das durch einen in ein Herzohr gemachten Schlitz in eine der beiden Herzkammern, meistens in die linke, hineingeschoben (1, S. 366) war, erhalten.

---

[1]) Das nachstehende ist ein Abschnitt aus einer zusammenfassenden kritischen Darstellung des Temperatureinflusses bei den Lebensvorgängen, die später in den „Ergebnissen der Physiologie" erscheinen soll. Ich sehe mich genötigt, diesen Abschnitt bereits jetzt zu veröffentlichen, da er verschiedentlich mit einer soeben erschienenen Zusammenfassung von Ch. D. Snyder (Zeitschr. f. allgem. Physiol. **14**, Heft 2, S. 268 bis 276) übereinstimmt, andererseits wesentliche Punkte hervorhebt, die Snyder nicht in Betracht gezogen hat.

[2]) Auch Wintersteins Angaben (15) scheiden aus diesem Grunde aus.

Tabelle I.

Temperaturabhängigkeit der Frequenz des isolierten Katzenherzens.
(Versuchsdaten von Langendorff, 1).

Temp	Versuch VII Frqz (Min)	Versuch VII Q_{10}	Versuch VIII Frqz (Min)	Versuch VIII Q_{10}	Versuch XII Frqz (Min)	Versuch XII Q_{10}	Versuch XVII Frqz (Min)	Versuch XVII Q_{10}	Temp
47°					240				47°
46					252		***) 204		46
42					258				42
41							192		41
39			282		252			2,3	39
38			*) (276) 237		264				38
37			(264) 210				138		37
36	210		(246) 195		222	2,1			36
34			153	2,2 (2,5)	210				34
32		2,3	128		168				32
31	150		123						31
28	114		108						28
26	93		91						26
24	75		84	2,5					24
22	48	4,9	60						22
21	42		**) 51						21
19			36	4,3					19
16			25						16
14			18	5,1					14

*) Der Versuch wurde bei 35° begonnen und zunächst das Herz auf 39° erwärmt, die dabei erhaltenen Frequenzen und der zugehörige Quotient sind eingeklammert.
) Beginnende Unregelmäßigkeit. *) Später 192.

Aus Tabelle I sieht man, daß zwischen 38° und 26° Q_{10} nur zwischen 2,1 und 2,5 schwankt, während in einem Versuch (VIII) dieser Q_{10}-Wert nach unten sogar bis 22° und in einem anderen Versuch (XVII) nach oben bis 41° reicht. Zu beachten ist, daß die obere Grenze für die Gültigkeit der RGT-Regel beim isolierten Säugerherzen verhältnismäßig so niedrig liegt.

In einer wenig beachteten Abhandlung hat A. Herlitzka (3) bereits im Jahre 1905, ungefähr mit dem Erscheinen der ersten Snyderschen Publikation (4) gleichzeitig, also in der Jugendzeit der RGT-Regel, die Frage aufgeworfen, ob der Herzschlag in seiner Abhängigkeit von der Temperatur den chemischen Reaktionen entspricht, und hat zu diesem Behuf eben einige von Langendorffs Versuchsreihen nach der Arrheniusschen Formel durchgerechnet. Bei Versuch VII und VIII fand er Übereinstimmung, nicht aber bei Versuch IV, der sich durch eine lineare Gleichung darstellen ließ, was ihn zu der Ansicht veranlaßte, daß sich die Beeinflussung durch die Temperatur von

keinem einheitlichen Gesichtspunkte aus darstellen lasse. Herlitzka übersah jedoch, daß Versuch IV zu denen gehört, die nur über die Temperatur des eintretenden Blutes, und nicht über die Temperatur des Herzens selbst, Angaben enthalten, zu quantitativen Betrachtungen somit nicht herangezogen werden können. Weiterhin hat Herlitzka nicht erwogen, daß eine kurze Strecke einer Exponentialkurve beinahe eine Gerade ist und sich auch nicht darum gekümmert, inwieweit bei den Divergenzen die „Tücke des Objektes" mit hineingespielt hat. Daß in der Tat das isolierte Säugerherz ein sehr diffiziles Versuchsobjekt ist, wird von Langendorff (1, S. 390) betont, und die Unregelmäßigkeit der von Herlitzka selbst mitgeteilten Temperaturfrequenzkurven — teils mit Blut, teils mit Lockescher Lösung gespeisten Herzen betreffend — bestätigt es vollauf.

Daß eine kurze Strecke einer Exponentialkurve nahezu eine Gerade ist, und daß nur die Temperatur des zuströmenden Blutes, nicht jedoch die des Herzens selbst gemessen wurde, ist auch F. P. Knowlton und E. H. Starling (5) entgegenzuhalten, die die Zirkulationsmethode von Newell Martin (6) verbessert haben, und auf Grund von je einer Versuchsreihe mit einem Katzen- und einem Hundeherzen behaupten, daß innerhalb „physiologischer Grenzen" (für die sie 26 bis 40° ansehen) die Frequenzzunahme arithmetrisch proportional der Temperaturzunahme ist, aber weder eine Erklärung dafür geben, warum dieser „lineare" Temperaturkoeffizient eben die von der RGT-Regel geforderte Größe besitzt, nämlich rund 10% pro Grad beträgt[1]), noch die Frage aufwerfen, ob nicht die Vorgeschichte ihrer Versuchsobjekte die Gestalt ihrer Kurven beeinflußt hat. Wiewohl schon Langendorff bemerkte, daß von etwa 40° ab (oder vielleicht schon früher) die Frequenz mit der Dauer der Einwirkung der hohen Temperatur abnimmt, und wiewohl ebenfalls schon Langendorff angibt, daß, sobald das Herz nur irgend erheblich abgekühlt worden ist, beim Wiedererwärmen die ursprüngliche Frequenz

[1]) Daß es sich sowohl bei chemischen wie biologischen Reaktionen vor allem um die Größe und nicht um die Konstanz von Q_{10} dreht, wurde von mir schon vor langem betont (12, 13 S. 20) und wird hier als bekannt vorausgesetzt. (Vgl. auch C. P. Cohen Stuart, 14.)

selten wieder erreicht wird (Knowlton und Starling haben ihre Versuche bei 30° begonnen, dann bis 26° abgekühlt und darauf wieder erwärmt!), — fehlen systematische Versuche hierüber immer noch vollständig, obwohl aller Wahrscheinlichkeit nach eben sie die Erklärung dafür bringen werden, warum die zur Temperaturachse anfänglich konkave Temperaturfrequenzkurve, die die einwandfreiesten Versuche Langendorffs ergeben, und die auch Langendorff selbst für die richtige angesehen hat[1]), nicht immer erhalten wurde. Knowlton und Starling behaupten zwar, daß auch Langendorffs Versuchsreihen praktisch eine Gerade ergeben (5, S. 218), das kommt aber nur daher, daß sie nicht die Originalversuchsreihen einzeln in Betracht ziehen, wie ich es hier vorher getan habe, sondern nur die Unterlagen von Snyders Quotienten (7) ins Auge fassen, der auch keine kritische Sichtung vorgenommen hat.

Damit aber jeder Zweifel über die Gestalt der Temperaturfrequenzkurve des Säugerherzens behoben werden soll, übernehme ich in Tabelle II aus meinen Berechnungen (8) der Q_{10}-Werte der von Frank (9) bei normaler Zirkulation am lebenden Tiere erhaltenen Frequenzen, je zwei vollständige Tabellen über das Kaninchenherz und über das Hundeherz. Innerhalb des respektablen Temperaturintervalls von 38° bzw. 35° bis ca. 20° zeigt in diesen Q_{10} keinen „Gang", schwankt vielmehr regellos innerhalb überraschend enger Grenzen:

für das Kaninchenherz um 3 (2,96 $\pm$ 0,10; 3,08 $\pm$ 0,12)
„ „ Hundeherz „ 2 (2,01 $\pm$ 0,08; 1,94 $\pm$ 0,16)

herum. Bemerkt sei noch, daß die Temperaturen Angaben eines durch die Jugularis bis ins Herz eingeführten Thermometers sind, das mit einem Schreibhebel verbunden war und so gleichzeitig zur Registrierung der Herzbewegungen diente. Wie erforderlich eine solche unmittelbar am Herzen vorgenommene

---

[1]) Er sagt (1, S. 389): „Beschränkt man die Beobachtung auf kleinere Temperaturintervalle, so kann man den Eindruck erhalten, als sei wenigstens innerhalb gewisser Breiten der Gang der Frequenz dem der Temperatur geradezu proportional. Daß dies nicht richtig ist, lehrt die Vergleichung zahlreicherer und von weiteren Grenzen eingeschlossener Werte. Hier findet man, daß mit abnehmender Wärme die Schlagzahl des Herzens langsamer sinkt" (oder umgekehrt mit steigender Temperatur schneller steigt) „als jene".

Tabelle II.

Temperaturabhängigkeit der Frequenz des Hunde- und Kaninchenherzens beim lebenden Tiere (Kanitz, 8, S. 603 u. 604).

$Temp_1$	$Temp_2$	$Frqz_1$ (Sek)	$Frqz_2$ (Sek)	Q_{10}
		Kaninchen.		
		(Tabelle 1, S. 603.)		
37,6	27,7	4,80	1,56	**3,04**
37,6	26,1	4,80	1,30	**3,10**
37,6	24,7	4,80	1,22	**2,89**
37,6	24,0	4,80	1,04	**3,07**
37,6	22,8	4,80	1,05	**2,80**
37,6	21,7	4,80	0,94	**2,79**
37,6	21,1	4,80	0,77	**3,03**
27,7	21,1	1,56	0,77	**2,93**
22,8	20,7	1,05	0,55	**13**
		(Tabelle 2, S. 604.)		
38,2	(33,3) *)	5,00	2,90	**3,04**
38,2	(32,5)	5,00	2,60	**3,15**
38,2	(24,8)	5,00	1,21	**2,88**
38,2	24,8	5,00	1,12	**3,05**
38,2	21,8	5,00	0,73	**3,23**
38,2	21,4	5,00	0,83	**2,91**
38,2	20,2	5,00	0,70	**2,92**
(24,8)	20,2	1,21	0,70	**3,26**
19,3	18,7	0,62	0,53	**13**
		Hund.		
		(Tabelle 4, S. 604.)		
35,2	32,8	1,81	1,51	**2,12**
35,2	30,5	1,81	1,31	**1,99**
35,2	28,2	1,81	1,17	**1,99**
35,2	26,8	1,81	1,16	**1,70**
35,2	25,2	1,81	0,93	**1,95**
35,2	23,4	1,81	0,78	**2,04**
35,2	21,6	1,81	0,69	**2,03**
25,2	21,6	0,93	0,69	**2,29**
23,2	21,6	0,93	0,69	**3,00**
		(Tabelle 5, S. 604.)		
35,2	(30,8)	1,80	1,35	**1,97**
35,2	30,0	1,80	1,22	**2,10**
35,2	(28,1)	1,80	1,08	**2,06**
35,2	26,7	1,80	0,93	**2,17**
35,2	(24,4)	1,80	0,82	**2,07**
35,2	24,1	1,80	0,97	**1,74**
35,2	(22,5)	1,80	0,75	**2,05**
35,2	20,0	1,80	0,82	**1,68**
35,2	18,8	1,80	0,71	**1,75**
35,2	18,2	1,80	0,66	**1,77**

***) Die eingeklammerten Frequenzen sind beim Wiedererwärmen des Versuchstiers erhalten.**

Temperaturmessung ist, folgt daraus, daß die so ermittelten Temperaturen oft bis zu 10° höher als die der unmittelbar der Abkühlung ausgesetzten Körperteile waren.

Snyder, der einige meiner Berechnungen in eine seiner Publikationen (10) übernommen hatte, hat auch aus den Frequenzen, die Frank (9) bei Vagusreizung erhielt, einige Q_{10}-Werte zugefügt, die innerhalb der von der RGT-Regel verlangten Grenzen bleiben. Ich habe letzteres zu tun absichtlich unterlassen, weil die Beziehung F/F_v = konst. (F = Frequenz vor der Reizung, F_v = niedrigste beobachtete Frequenz bei der Vagusreizung) nur in einigen der Frankschen Versuche ziemlich gut, in den übrigen jedoch nur unvollkommen erfüllt ist, — für ein abschließendes Urteil somit noch weitere Beobachtungen erforderlich sind. Ganz unverwendbar sind die von Snyder verschiedentlich (10, S. 325 u. 330) benutzten Baxtschen (11) Daten, weil Baxt nur die Rektumtemperatur bestimmte (11, S. 324), die, wie oben erwähnt, sehr erheblich von der Herztemperatur abweichen kann.

Zitierte Literatur.

1) Langendorff, Arch. f. d. ges. Physiol. **66**, 355, 1897.

2) Langendorff und Lehmann, Arch. f. d. ges. Physiol. **112**, 352, 1906.

3) Herlitzka, Zeitschr. f. allg. Physiol. **5**, 265, 1905.

4) Snyder, Univers. of California Publicat. Physiology **2**, 125, 1905.

5) Knowlton und Starling, Journ. of Physiol. **44**, 206, 1912.

6) Newell Martin, Trans. Roy. Soc. **174**, 663, 1883.

7) Snyder, Amer. Journ. of Physiol. **17**, 350, 1906.

8) Kanitz, Arch. f. d. ges. Physiol. **118**, 601, 1907.

9) O. Frank, Zeitschr. f. Biol. **49** (N. F. **31**), 392. 1907.

10) Snyder, Amer. Journ. of Physiol. **22**, 309, 1908.

11) Baxt, Ber. sächs. Ges. d. Wissensch. Math.-physik. Kl. **27**, 323, 1875.

12) Kanitz, Zeitschr. f. Elektrochem. **11**, 689, 1905.

13) Kanitz, Biolog. Zentralbl. **27**, 11, 1907.

14) Cohen Stuart, Versl. Amsterd. Akad. Wis- en Nat. Afd. **1912**, 1159.

15) H. Winterstein, Zeitschr. f. allgem. Physiol. **4**, 333, 1904.

Das Verhalten des Blutzuckers bei Gesunden und Kranken.

II. Mitteilung.

Der Blutzuckergehalt bei gesunden Menschen unter physiologischen Bedingungen.

Von

Fr. Rolly und Fr. Oppermann.

(Aus der Medizinischen Klinik zu Leipzig.)

(Eingegangen am 5. Dezember 1912.)

Ehe es möglich ist, die von uns erhaltenen Blutzuckerwerte bei Kranken zu diskutieren und Schlüsse aus ihnen zu ziehen, ist es unbedingt erforderlich, sich über das Verhalten des Blutzuckers unter physiologischen Bedingungen bei gesunden Menschen zu unterrichten. Wie in der Mitteilung I[1]) bereits betont, können die in der Literatur von verschiedenen Forschern veröffentlichten Blutzuckerwerte deswegen nicht direkt miteinander verglichen werden, weil dieselben mit verschiedenen Methoden gewonnen wurden, die für das gleiche Blut verschieden hohe Zuckerwerte ergeben.

So zeigen diejenigen Methoden, die den Blutzucker durch Reduktion bestimmen, im allgemeinen geringere Werte an, als diejenigen, die ihn auf colorimetrische Weise analysieren. Aber auch die verschiedenen Reduktionsmethoden ergeben keine gleichen Resultate, da z. B. mit dem Bangschen Verfahren neben dem Zucker noch andere reduzierende Substanzen mitbestimmt werden, die mittels des Bertrandschen Verfahrens nicht oder nur zum Teil gefunden werden. Für uns kommen hier, wie sich aus unserer ersten Mitteilung ergibt, besonders diejenigen Autoren in Betracht, die den Traubenzucker des Blutes

[1]) Diese Zeitschr. 48, 50, 1913.

nach der Bertrandschen Methode bestimmt haben. Infolgedessen können wir auch davon absehen, die gesamte hierher gehörige Literatur aufzuzählen, zumal in der letzten Zeit E. Frank[1]) und dessen Mitarbeiter, weiterhin Schumm und Hegler[2]) sie ausführlich besprochen haben. Indem wir auf die Arbeiten der genannten Autoren verweisen, werden wir im übrigen nachfolgend nur das bringen, was uns im Rahmen unserer Arbeit unbedingt notwendig erscheint.

E. Frank gibt auf Grund seiner Untersuchungen als Grenze für den Zuckergehalt des Gesamtblutes von gesunden normalen Erwachsenen Werte zwischen 0,07 bis 0,09 °/₀ an. Jedoch geht aus seinen Ausführungen über den Zuckergehalt des Plasmas hervor, daß auch Werte weit unter 0,07 °/₀ noch als normal anzusehen sind. Schumm und Hegler, die in einigen Fällen die Bertrandsche Methode neben der Kupferreduktionsmethode Bangs benutzten, erhielten bei normalen Individuen Werte zwischen 0,03 bis 0,13 °/₀, und im Durchschnitt einen solchen von 0,057 °/₀.

Der Gehalt des Blutplasmas an Zucker wird allgemein als etwas höher angegeben. E. Frank verzeichnet hier für normale Personen Zahlen, die zwischen 0,08 und 0,11 °/₀ liegen. Höhere Werte betrachtet er als Ausnahme und meint weiterhin, daß sich eine untere Grenze für den Blutplasmazucker nicht genau ziehen lasse. Bei 25 normalen Personen bewegen sich seine Werte im ganzen zwischen 0,045 und 0,13 °/₀. H. Schirokauer[3]) fand bei 25 Fällen mit 5 Ausnahmen, bei welch letzteren die Plasmazuckerwerte zwischen 0,072 und 0,09 °/₀ lagen, im Plasma einen Zuckergehalt von 0,1 bis 0,12 °/₀. Der betreffende Autor schließt daraus, daß „der Blutzuckergehalt des Normalserums in sehr engen Grenzen schwankt und mit 0,11 °/₀ im Mittel angesetzt werden kann“.

Der Zuckergehalt des Gesamtblutes setzt sich aus dem des Plasmas und aus dem der Blutkörperchen zusammen. Werden Plasmazucker und Gesamtblutzucker nebeneinander bestimmt, und ist außerdem das Volumen der Blutkörperchen

---

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 70, 127.

[2]) Mitteilungen aus den Hamburgischen Staatskrankenanstalten 12, Heft 13.

[3]) Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 38.

bekannt, so ist es möglich aus diesen drei Werten auch den Zuckergehalt der Blutkörperchen zu berechnen.

Nun ist es eine noch umstrittene Frage, ob die Blutkörperchen überhaupt Traubenzucker führen oder nicht. Entgegen den Untersuchungen von Michaelis und Rona[1]), Rona und Döblin[2]), Rona und Takahashi[3]), Frank und Bretschneider[4]), Schumm und Hegler (l. c.) und Höber[5]) behaupten Lyttkens und Sandgren[6]) u. a. und haben daran festgehalten, daß in den Blutkörperchen so gut wie kein Traubenzucker enthalten sei, dieser vielmehr sich nur im Plasma befinde.

Es ist ohne weiteres einleuchtend, daß solche Untersuchungen deswegen für uns von großem Interesse sind, weil sie eng mit der Frage verknüpft sind, ob überhaupt der Zuckergehalt des Plasmas mit dem des Gesamtblutes verglichen werden kann, und auch weiterhin, ob es genügt, entweder nur den Zucker im Plasma oder nur den des Gesamtblutes zu bestimmen, um Einblick in die gesamte Menge und Schwankungen des Zuckers im Blute zu bekommen.

Nun ist unserer Meinung nach besonders die Bertrandsche Methode geeignet, hier aufklärend zu wirken, weil sie nach unseren früheren Ausführungen absolut exakt ist und weil sie mit großer Wahrscheinlichkeit nur den Traubenzucker des Blutes bestimmt; denn die Versuche von E. Frank und Bretschneider[4]) zeigen, daß mittels der Bertrandschen Methode nach der Vergärung von Gesamtblut oder Plasma keine oder nur eine minimale Reduktion erhalten wird.

Enthalten nun die Blutkörperchen Traubenzucker, so war es wichtig, zu erfahren, ob bei einer Zuckeranreicherung im Plasma sie ebenfalls Zucker in sich aufnehmen, und in welchem Grade diese Aufnahme des Zuckers stattfindet, um damit zu entscheiden, ob dieser Vorgang durch eine aktive Tätigkeit der Blutkörperchen oder nur passiv vor sich geht. Weiterhin war

---

[1]) Diese Zeitschr. **16**, 60.
[2]) Diese Zeitschr. **31**, 215.
[3]) Diese Zeitschr. **30**, 99.
[4]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **76**, 226.
[5]) Diese Zeitschr. **45**, 207.
[6]) Diese Zeitschr. **31**, 153.

zu eruieren, unter welchen Bedingungen die Blutkörperchen den Zucker wieder an das Plasma abgeben.

Um über diese Fragen Klarheit zu schaffen, haben bis jetzt besonders E. Frank und Bretschneider, Höber (l. c.) und andere verschiedene Untersuchungen ausgeführt. Der letztere kommt auf Grund seiner Versuche zu dem Schluß, daß bei einer Steigerung des Plasmazuckers von einer parallelen Steigerung des Blutkörperchenzuckers keine Rede sein kann. Im allgemeinen konnte der genannte Autor feststellen, daß bei Hunden mit Adrenalinglykämie wie bei alimentär glykämischen Hunden und bei solchen mit Glykämie nach Pankreasexstirpation sich im Plasma ein verhältnismäßig höherer Zuckergehalt findet als in den Blutkörperchen. Deshalb glaubt H., daß die Blutkörperchen nicht im physikalischen Sinne für den Zucker durchlässig sind, sondern von sich aus aktiv den Zuckergehalt regeln, indem sie den Import bzw. Export des Zuckers selbst besorgen.

Aus den erwähnten Arbeiten geht jedenfalls auch hervor, daß sich weder bei Menschen noch bei Tieren in gleicher Weise wie für das Plasma und das Gesamtblut auch für den Zuckergehalt der Blutkörperchen normale Grenzwerte aufstellen lassen. Auch die Aufstellung eines Durchschnittswertes für den Zuckergehalt der Blutkörperchen erscheint uns ganz zwecklos, weil es vollständig unbekannt ist, welche Wechselbeziehungen im Zuckergehalt des Plasmas und der Blutkörperchen als normal und welche als pathologisch anzusprechen sind. Aus demselben Grunde dürften auch die Aufstellungen des Quotienten $\frac{\text{Plasmazucker}}{\text{Blutkörperchenzucker}}$ nicht von großem Werte und wohl nur bei Reihenuntersuchungen von Interesse sein.

Um die Verteilung des Zuckers auf Blutkörperchen und Plasma zu charakterisieren, und um Gesetzmäßigkeiten in dem Austausch des Blutzuckers zwischen Plasma und Körperchen zu entdecken, bestimmte E. Frank bei 30 Fällen, Rona und Döblin bei 10 Fällen den Zucker sowohl im Plasma als auch im Gesamtblut. Aus den Tabellen dieser Autoren ergibt sich, daß der Gehalt der Blutkörperchen an Zucker sehr verschieden sein und im Vergleich zu dem des Plasmas alle überhaupt möglichen Stellungen aufweisen kann. Frank fand bei 4 Fällen,

Rona und Döblin bei 1 Fall einen höheren Zuckerwert des Gesamtblutes im Vergleich zum Blutplasma. Bei einigen Fällen war die Menge des Gesamtblutzuckers genau gleich der des Plasmas, in der Mehrzahl der Fälle jedoch fanden sich im Plasma größere Zuckermengen als im Gesamtblut, ja es konnten hier zum Teil erhebliche Differenzen des Zuckergehaltes im Plasma und Gesamtblut konstatiert werden.

Bei einem der von E. Frank veröffentlichten Fälle (Nr. 29, Diabet. mell., l. c., S. 135) betrug der Zuckergehalt im Gesamtblut 0,15 %, der im Blutplasma 0,28 %.

Diese auffallend stark differierenden Werte ergäben — unter der Annahme völliger Zuckerfreiheit der Blutkörperchen — ein Volumen derselben von 47,5 %, also einen Wert, der noch der oberen Grenze der von Nägeli für den Gesunden angegebenen Zahlen (42 bis 48 %) entspräche. Da wir keinen Anlaß haben, im vorliegenden Falle ein abnorm hohes Blutkörperchenvolum anzunehmen, so müssen wir — wollen wir überhaupt Schlüsse aus einem Falle mit exceptionellen Werten ziehen — hier vollständige Zuckerfreiheit der Blutkörperchen annehmen.

Außer den erwähnten liegen nun aus der jüngsten Zeit 16 Nebeneinanderbestimmungen des Zuckergehaltes von Plasma und Gesamtblut von H. Schirokauer (l. c.) vor. Bei einer Besprechung der Resultate dieses Forschers ist zunächst zu erwähnen, daß seine Kontrollbestimmungen bei der Untersuchung des Gesamtblutzuckers nur selten übereinstimmten und manchmal erhebliche Abweichungen voneinander aufwiesen. Da diese 16 Fälle ohne Ausnahme einen höheren Zuckergehalt im Plasma als im Gesamtblute zeigten, so glaubt Schirokauer daraus schließen zu dürfen, daß „ausnahmslos der Zuckergehalt des Serums höher als der des Gesamtblutes" ist und erklärt sich mit diesem Befund im Einklang mit den Angaben von Frank und Rona und Döblin.

Nun befindet sich aber Schirokauer mit seinen Folgerungen absolut nicht im Einklang mit den Angaben der zuletzt genannten Autoren, da diese das Plasma eben gerade nicht immer zuckerreicher als das Gesamtblut fanden. Sondern bei den 30 Fällen von Frank war das Gesamtblut 4 mal und bei den 10 von Rona und Döblin 1 mal zuckerreicher als das

Plasma, und außerdem veröffentlichte ersterer noch viele Bestimmungen, bei denen sich im Plasma und im Gesamtblut ein völlig gleicher Zuckergehalt fand. Wenn wir nun auch einmal von diesem ganz absehen, so sind die 16 Fälle Schirokauers schon allein deshalb nicht geeignet, irgendwelche bindenden Schlüsse auf das Verhältnis zwischen Plasma- und Blutkörperchenzucker zuzulassen, da wie erwähnt die Kontrollen seiner Gesamtblutzuckerbestimmungen nach seiner eigenen Angabe nur selten völlig übereinstimmten.

Und wie ungenau die Resultate Schirokauers sind, geht aus folgender Betrachtung hervor. Es ist klar, daß die Differenz zwischen Plasma- und Gesamtblutzucker immer in gewissen Grenzen liegen muß, die von dem Blutkörperchenvolumen des Blutes abhängig sind. Je größer das Blutkörperchenvolumen des Blutes ist, um so größer kann die Differenz des Zuckergehaltes von Plasma und Gesamtblut sein. Die normalen Grenzen des Blutkörperchenvolumens sind, wie bereits oben erwähnt, mit 42 bis 48 % anzusetzen.

Prüfen wir nun Schirokauers Zahlen daraufhin, so ergibt sich, daß sein Fall Nr. 12 (Schwangerschaftsnephritis) ein Blutkörperchenvolumen von 50 %, Nr. 15 (Diabet. mell.) ein Blutkörperchenvolumen von 55 %, Nr. 9 und 13 ein solches von 56,7 %, Nr. 16 (derselbe wie Nr. 15) sogar ein Blutkörperchenvolumen von 68 % und endlich Nr. 14 den ungeheuerlichen Wert von 70 %! haben müßte. Und diese ganze Berechnung würde nur für den Fall gelten, daß die Blutkörperchen überhaupt keinen Zucker enthielten, was nach den Angaben der früher angeführten Autoren selten sein soll, sonst würde die Rechnung noch viel höhere Blutkörperchenvolumina ergeben.

Aus all diesen Gründen halten wir den Vorschlag Schirokauers, in erster Linie das Blutserum bei dem Studium des Blutzuckers zu berücksichtigen und den Zuckergehalt des Gesamtblutes dabei zu vernachlässigen, für nicht genügend begründet.

Nach den Untersuchungen von Frank kann die alleinige Untersuchung des Gesamtblutes unter Umständen zu falschen Schlüssen führen, da eine absolut unsichere Komponente in Gestalt des Blutkörperchenzuckers nicht ausgeschaltet ist und

durch deren Schwankungen Hypoglykämien noch stärker erscheinen und Hyperglykämien ev. ganz der Beobachtung entgehen können.

Aus den angeführten Gründen dürfte man sich auch mit einer Blutzuckerbestimmung des Plasmas allein nicht begnügen, trotzdem diese Bestimmung, wie Frank betont, technisch leichter ist, und auch darüber kein Zweifel sein kann, daß im Körper nur allein der Zuckergehalt des Plasmas und nicht der des Gesamtblutes für die physiologische Tätigkeit in Betracht kommt. Andererseits haben sich die früheren Autoren auf die Bestimmungen des Zuckers im Gesamtblute beschränkt und das Plasma dabei außer acht gelassen; will man also seine eigenen Werte mit denen früherer Autoren vergleichen, so muß der Gesamtblutzuckergehalt ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Auch wir möchten hier auf Grund unserer in den nächsten Mitteilungen zu veröffentlichenden Versuchsresultate darauf hinweisen, daß nur durch die Bestimmungen des Plasma- und des Gesamtblutzuckers zu gleicher Zeit Vorgänge aus dem Kohlenhydratstoffwechsel klargelegt werden, deren Beobachtung uns von Bedeutung zu sein scheint.

Nun zeigt aber der Blutzuckergehalt, wie mehrfach berichtet wird, schon unter physiologischen Verhältnissen gewisse Schwankungen. Es wird deshalb, wie schon oben ausgeführt, zweckmäßig sein, ehe wir auf die pathologischen Verhältnisse eingehen, zuerst kurz die physiologischen hier zu besprechen.

Schon das Alter des Individuums scheint einen gewissen Einfluß auf den Blutzuckergehalt zu haben, insofern als nach Cobliners Untersuchungen der gesunde Säugling, gleichgültig ob natürlich oder künstlich ernährt und unabhängig überhaupt von der Nahrungsaufnahme, durchweg erhöhte Zuckerwerte im Vergleich zu dem Erwachsenen aufweist. Im Durchschnitt fand Cobliner[1]) für das Gesamtblut bei Säuglingen einen Zuckerwert von 0,119 und für das Plasma einen solchen von 0,126%.

Bei drei Greisen im Alter von 76 Jahren fand E. Frank für das Gesamtblut Zuckerwerte von 0,098 bis 0,102%, also Zahlen, die deutlich an der oberen Grenze des Normalen, aber nach Frank noch durchaus im Bereiche desselben liegen. So-

[1]) Siehe Frank, Zeitschr. f. physiol. Chem. 70, 141.

weit man überhaupt die bis jetzt bekannt gegebenen Daten bei der Beurteilung dieser Frage heranziehen kann, so scheint, wenn wir vom Säuglingsalter absehen, dem übrigen Lebensalter kein augenscheinlicher Einfluß auf den Blutzuckergehalt zuzukommen.

Von Lüthje, Embden und Liefmann[1]) ist gezeigt worden, daß auch die Außentemperatur einen Einfluß auf den Blutzuckergehalt besitzt. Die genannten Forscher fanden, daß ihre Versuchshunde in einem kalten Raume einen höheren Blutzuckergehalt besaßen, als wenn sich dieselben in einem bis auf über 30° geheizten Raume aufhielten. Gleichzeitig mit dem Sinken der Außentemperatur nahm der Blutzuckergehalt zu, mit dem Steigen derselben ab.

Leider ist, wie besonders Senator[2]) betont hat, die Körpertemperatur bei diesen Versuchshunden nicht gemessen worden, obwohl diesem Faktor schon seit v. Noordens und Hollingers[3]) Befunden ein Einfluß auf den Blutzuckergehalt allgemein eingeräumt wird. Über den Einfluß der Temperatur auf den Blutzuckergehalt werden wir später noch eingehend berichten. Hier soll nur betont werden, daß alle, auch die physiologischen Maßnahmen, die zu einer geringen Steigerung der Temperatur führen können, notwendigerweise schon deswegen eine Erhöhung des Blutzuckers herbeiführen können. Es muß deshalb bei allen derartigen Experimenten der Einfluß der Temperatur stets ausgeschaltet werden.

Das gleiche gilt bei einer Prüfung des Einflusses der Arbeit resp. Muskelbewegung auf den Blutzuckergehalt. Will man hier einwandfreie Ergebnisse haben, so muß man unbedingt eine Erhöhung der Körpertemperatur durch die Arbeit im Versuche ausschließen.

Weiland[4]) hat den Einfluß von ermüdender Muskelarbeit auf den Blutzuckergehalt bei Menschen geprüft und gefunden, daß in 4 von 5 Fällen derselbe merklich unter die sonst beobachteten Minimalwerte sank. Es scheint demnach, daß die intensiv tätigen Muskeln dem Blute mehr Zucker entziehen, als Zucker aus den Glykogendepots geliefert werden kann. Ist

[1]) Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **10**, 265.
[2]) Zeitschr. f. klin. Med. **67**, 253.
[3]) Arch. f. klin. Med. **92**, 217.
[4]) Arch. f. klin. Med. **92**, 223.

diese Annahme richtig, so wäre es nicht ausgeschlossen, daß bei wenig intensiver Muskelarbeit zeitweilig sogar eine Hyperglykämie eintreten könnte. (So haben Liefmann und Stern direkt nachgewiesen, daß schon geringe Muskelbewegungen den Blutzuckergehalt steigern.) Die Untersuchungen von Reach[1]), der durch Strychninkrämpfe eine Hyperglykämie hervorgerufen hat, können hier nicht zum Beweis einer Wirkung der Muskeltätigkeit auf den Blutzuckergehalt herangezogen werden, da schon das Strychnin in dem Körper, ohne daß Krämpfe ausgelöst werden, allein durch seine toxische Wirkung den Blutzuckergehalt beeinflussen könnte. Wie dem aber auch sei, so zeigen jedenfalls die vorhin erwähnten Versuche zur Genüge, daß die Muskeltätigkeit einen Einfluß auf die Größe des Blutzuckergehaltes auszuüben imstande ist.

Über eine alimentäre Hyperglykämie nach Nahrungsaufnahme existieren verschiedene Untersuchungen. E. Frank fand 2 Stunden nach Einnahme von 100 g Traubenzucker den Blutzuckergehalt manchmal beträchtlich gesteigert. Die gleichen Resultate hatten Baudouin[2]), Reicher und Stein[3]), Schumm und Hegler (l. c.) u. a. Nicht unerwähnt soll auch bleiben, daß manche Forscher in seltenen Fällen einige Stunden nach Zufuhr von größeren Mengen Traubenzucker niedrigere Blutzuckerwerte als vorher nachweisen konnten (Frank, Schumm und Hegler u. a.).

Über einen Einfluß von Schwangerschaft, Lactation und Menstruation auf den Blutzuckergehalt handeln die Untersuchungen von Benthin[4]), Kaempf[5]) u. a. Sie alle kommen zu dem Resultat, daß diese Zustände keinen erheblichen Einfluß auf den Zuckergehalt des Blutes ausüben, und nur bei pathologisch bedingten Blutungen zeigten sich hier im Blutzuckergehalt recht erhebliche Schwankungen.

All die erwähnten Ursachen mußten wir, um exakte, miteinander vergleichbare Zuckerwerte bei den einzelnen Individuen zu bekommen, stets berücksichtigen. Bei denjenigen Fällen,

---

[1]) Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffw. 4.

[2]) Zit. nach Schumm und Hegler, l. c.

[3]) Verhdl. d. Kongresses f. inn. Med. 1910, 401.

[4]) Zeitschr. f. Geburtshilfe 71, 532, 1912.

[5]) Inauguraldissertation Halle 1908.

bei denen wir durch eine einzige Blutentnahme uns über den Blutzuckergehalt orientieren wollten, sind wir stets unter den gleichen Bedingungen und auf die gleiche Weise vorgegangen und haben dabei peinlichst alles vermieden, was, wie eben beschrieben, einen Einfluß auf die Größe des Blutzuckers haben konnte. Ließ sich dies aber bei mehreren Blutentnahmen, die wir bei einem Patienten zum Zwecke von Reihenversuchen vornahmen, nicht ermöglichen, so wurden diese Abweichungen jedesmal registriert.

Im folgenden bringen wir unter Nr. 1 bis 7 diejenigen unserer Blutzuckerbestimmungen, die an absolut gesunden Personen ausgeführt worden sind; unter Nr. 8 bis 11 weitere Blutzuckerwerte von Patienten, deren Krankheit eine Änderung im Kohlenhydratstoffwechsel nicht vermuten ließ. Bei Nr. 12 bis 15 handelt es sich um Erkrankungen, bei denen auch von anderer Seite die Intaktheit des Kohlenhydratstoffwechsels resp. normale Blutzuckerwerte bereits festgestellt worden sind, und bei denen wir gleichfalls nur physiologische Schwankungen der Blutzuckerwerte feststellen konnten.

Die Blutentnahme wurde bei sämtlichen Patienten morgens $^{1}/_{2}$9 Uhr mit einer sterilen Punktionsnadel (siehe unsere Mitteilung I) ausgeführt. Die betreffenden Patienten waren bis zu dieser Zeit nüchtern (seit mindestens 12 Stunden) und blieben bis nach der Blutentnahme ruhig im Bette liegen. Puls, Temperatur und Respiration waren bei allen normal, ebenso der Harn.

Einschieben möchten wir an dieser Stelle, daß durch den Zusatz von Fluornatrium eine geringe Hämolyse des Blutes eintritt, was schon daran erkennbar ist, daß das Serum einen leichten rötlichen Schein zeigt. Wir haben uns aber davon überzeugt, daß sich hierdurch weder die Blutkörperchen- noch die Plasmazuckermenge wesentlich verändert, wenn mit der Verarbeitung des Blutes nicht besonders lange gewartet wird. Auch war die rötliche Färbung des Serums bei allen Versuchen gleich stark, die Schwankungen im Zuckergehalt von Plasma und Blutkörperchen wurden von Kontrollen so deutlich gleich und gesetzmäßig angegeben, daß wir bei dem Zusatz von Fluornatrium bei allen Versuchen geblieben sind und nicht, wie Höber (l. c.), Natriumoxalat angewandt haben, da uns das letztere Verfahren viel umständlicher erschien.

Tabelle.

Nr.	Diagnose	Name, Geschlecht, Alter	Blutkörperchen-Volumen %	Traubenzuckergehalt	
				Ges.-Blut %	Plasma %
1	Normal	St. ♂ 23 Jahre	—	0,088	0,104
2	Normal	P. ♂ 32 Jahre	—	0,088	0,095
3	Normal	W. ♀ 17 Jahre	36,0	0,076	0,078
4	Normal	B. ♀ 18 Jahre	35,0	0,080	0,107
5	Normal	Sch. ♂ 49 Jahre	43,4	0,082	0,094
6	Gravidität im 8. Monat	F. ♀ 30 Jahre	—	0,072	—
7	Gravidität im 6. Monat	U. ♀ 24 Jahre	—	0,062	—
8	Abgelaufene Coloenteritis	H. ♂ 21 Jahre	—	0,067	—
9	Tabes dorsalis	F. ♂ 47 Jahre	44,2	0,078	0,102
10	do.	P. ♂ 52 Jahre	39,1	—	0,100
11	Sclerosis multiplex	W. ♂ 25 Jahre	—	0,075	—
12	Spastische Spinalparalyse	K. ♂ 35 Jahre	—	0,079	—
13	Chronische Gastritis	F. ♀ 16 Jahre	35,0	0,064	0,083
14	Rheumatische Beschwerden	B. ♂ 37 Jahre	—	0,080	—
15	Icterus catarrhalis	R. ♂ 22 Jahre	—	0,080	0,100

Aus dieser Tabelle folgt, daß die Zuckerwerte für das Plasma bei unseren Untersuchungen zwischen 0,078 und 0,107 % schwanken. Die gleichen Werte liegen für das Gesamtblut zwischen 0,062 und 0,088 %. Der Durchschnittswert des Plasmazuckers beträgt 0,096 % und derjenige für das Gesamtblut 0,076 %. Mithin stehen die angegebenen Werte absolut im Rahmen dessen, was oben auf die Untersuchungen Franks hin bereits als physiologisch bezeichnet worden war.

Nur eins fällt bei Durchsicht unserer Blutzuckerwerte auf, nämlich, daß der Durchschnittswert des Blutzuckers für das Plasma wie für das Gesamtblut im allgemeinen verhältnismäßig tief im Vergleich zu dem der anderen Autoren liegt. Wir glauben diesen Umstand aber damit erklären zu müssen, daß wir die Blutentnahme stets früh morgens nur bei absolut nüchternen, im Bette liegenden, also vollständig ruhenden Patienten vorgenommen haben. Der absolut nüchterne und ruhende Organismus hat, wie oben bereits erwähnt, einen geringeren Energieverbrauch, und dieser würde seinen Ausdruck dann in niedrigeren Blutzuckerwerten — im Rahmen der physiologischen Grenzen — finden.

Wir glauben deswegen, was unsere Fälle betrifft, nicht fehlzugehen, wenn wir Blutzuckerwerte für das Gesamtblut über 0,090 % und solche über 0,011 % für das Plasma bei unseren Untersuchungen für gesteigert halten.

Was endlich die Differenzen zwischen Plasma- und Gesamtblutzuckergehalt betrifft, so finden wir sie bei den Fällen 4, 9 und 13 am höchsten. Bei diesen Personen betrug im Falle 4 das Blutkörperchenvolumen 38 %, im Falle 9 = 44,2 % und im Falle 13 = 35 %.

Berechnet man nun bei diesen Fällen den Blutkörperchenzuckergehalt auf die bereits früher angegebene Weise, so ergibt sich für den Fall 4:

Plasmazucker	0,107 %
Gesamtblutzucker	0,080 %
Blutkörperchenzucker	0,037 %

für den Fall 9:

Plasmazucker	0,102 %
Gesamtblutzucker	0,078 %
Blutkörperchenzucker	0,047 %

für den Fall 13:

Plasmazucker	0,083 %
Gesamtblutzucker	0,064 %
Blutkörperchenzucker	0,029 %

Bei sämtlichen angeführten Fällen ergibt sich also ein wenn auch manchmal geringer, so doch deutlicher Traubenzuckergehalt der roten Blutkörperchen. Wenn nun auch bei sämtlichen genannten Versuchspersonen der Traubenzuckergehalt des Gesamtblutes geringer als der des Plasmas war, so scheint doch dies, wie früher schon erwähnt, nicht unbedingt immer die Regel zu sein, zumal in der Tabelle ein Fall (Nr. 3) sich findet, bei dem der Traubenzuckergehalt des Gesamtblutes beinahe denjenigen des Plasmas erreicht.

Das Verhalten des Blutzuckers bei Gesunden und Kranken.

III. Mitteilung.

Der Blutzucker bei künstlicher Hyperthermie.

Von

Fr. Rolly und Fr. Oppermann.

(Aus der Medizinischen Klinik zu Leipzig.)

(Eingegangen am 10. Dezember 1912.)

Mit 7 Figuren im Text.

Experimentelle Untersuchungen über den Blutzuckergehalt bei Menschen mit künstlicher Hyperthermie liegen unseres Wissens bis jetzt nicht vor. Bei 3 Kaninchen hat Noël Paton[1]) den Zuckergehalt des Carotidenblutes nach 1 bis $1^1/_2$ stündigem Aufenthalt in einem Wärmekasten gesteigert gefunden. Das gleiche konnte Senator[1]) bei 2 Kaninchen feststellen, die er 6 bis 30 Stunden im Wärmeofen bis zu einer Körpertemperatur von 41 resp. 41,4° erhitzt hatte. Ganz aus der jüngsten Zeit sind Versuche von Lépine und Boulud[2]) publiziert worden, in denen beim Hunde nach einem Aufenthalt im Wärmeschrank eine geringe Erhöhung des Blutzuckers wahrgenommen werden konnte.

Die in der Literatur vorliegenden Blutzuckeruntersuchungen bei fieberhaften Erkrankungen können bei unserer Fragestellung nicht in Betracht kommen, da bei denselben, wie wir später sehen werden, neben der Temperatursteigerung auch noch andere Faktoren mitspielen, die ebenfalls eine Erhöhung des Blutzuckers verursachen. Ebenso sind die durch den Wärmestich erzeugten Hyperthermien wohl nicht zu verwerten, da der Wärmestich allein durch die Reizung von Teilen des Gehirns als solche eine Hyperglykämie hervorrufen dürfte. Überhaupt möchten auch

[1]) Zitiert nach Senator, Zeitschr. f. klin. Med. **67**, 253.

[2]) Zitiert nach Referat im Zentralbl. f. Biochem. u. Biophysik **1911**, Nr. 837 und 3251.

wir auf Grund eigener Erfahrungen davor warnen, Kaninchen als Versuchsobjekte bei derartigen Experimenten zu verwenden, da die Blutzuckerwerte bei diesen Tieren öfter nicht recht kontrollierbare Schwankungen zeigen, ja schon Fesselung oder andere sensible Reizung hier zu einer Erhöhung des Blutzuckers führen kann.

Im allgemeinen muß man bei der Erhitzung von Tieren, wie der eine von uns dies früher[1]) gezeigt hat, namentlich wenn sie etwas länger dauern soll, sehr vorsichtig sein, insofern durch eine brüske und rasche Temperatursteigerung Dyspnoe, Schädigungen der Organe und andere Komplikationen eintreten, die den Blutzuckergehalt beeinflussen können und sogar den Tod der Versuchstiere herbeigeführt haben.

Weiterhin ist aus den in der Literatur vorliegenden Tierversuchen nicht recht ersichtlich, ob sofort nach dem Eintritt der Hyperthermie der Blutzuckergehalt ansteigt; meist ist das Blut erst nach länger dauernder Erhöhung der Eigentemperatur auf seinen Zuckergehalt untersucht worden. Über das Verhalten des Blutzuckergehaltes von Gesamtblut und von Plasma bei einer künstlichen Hyperthermie ist bis jetzt überhaupt nichts bekannt.

Die im Folgenden mitzuteilenden Untersuchungen geben über die Einwirkung von kurzdauernden, künstlichen, durch Glühlichtbäder erzeugten Hyperthermien auf den Blutzuckergehalt des Plasmas, Gesamtblutes und der Blutkörperchen bei gesunden Menschen und Diabetikern Aufschluß. Daß auch bei andersartiger Erhöhung dieselben Schwankungen des Blutzuckergehaltes eintreten, wie sie durch die Glühlichtbäder hervorgerufen werden, konnten wir ebenfalls wahrscheinlich machen, wir wollen uns aber hier auf unsere Versuche, die wir mit Glühlichtbädern angestellt haben, beschränken[2]).

---

[1]) Rolly, Über schädliche und nützliche Wirkungen der Fiebertemperatur bei Infektionskrankheiten. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 15; ferner Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Hyperthermie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 94, 335, 1908.

[2]) Verschiedentlich war es nicht möglich, den Blutzucker im Plasma und Gesamtblut zu gleicher Zeit zu bestimmen, weil beim Zentrifugieren infolge der hohen Tourenzahl der Zentrifuge manchmal die das Blut enthaltenden Zentrifugengläschen platzten. In den Tabellen ist die betreffende Rubrik freigelassen.

Versuch 1.

Nummer	Diagnose	Name, Geschlecht, Alter	Traubenzuckergehalt im Gesamtblut %	Traubenzuckergehalt im Plasma %	Harn	Temp. °C (z. Zt. der Entnahme)	Puls (z. Zt. der Entnahme)	Resp. (z. Zt. der Entnahme)	Bemerkungen
1	Atrophie der Schweißdrüsen u. Angiomatosis miliar.	P., ♂ 32 Jahre	0,088	0,095	—	36,8 = Achsel, 36,95 gemessen im Mund	68	16	Pat. bekommt im Sommer und bei anstrengender Muskelarbeit, auch nach heißem Mittagessen starkes Hitzegefühl, Herzklopfen, Stechen in den Schläfen. Der Kopf wird feuerrot, Gesicht oft auch. Füße und Hände gedunsen. Keine Nephritis gehabt.

Versuchsanordnung: Patient ist seit 14 Stunden nüchtern; zunächst Blutentnahme, darauf wird Patient in ein auf 39° vorgewärmtes Vollglühlichtbad gelegt, das nur Kopf und einen Teil des Halses freiläßt.

Messung der Temperatur in der Mundhöhle mit Normal-Minuten-Maximal-Thermometer.

Puls wird an den Schläfen kontrolliert.

Beginn des Versuchs 10^{40} Uhr.

Blutentnahme	Zeit	Kastentemp. °C	Puls	Temp. °C	Blutzucker %	Plasmazucker %	Bemerkungen
A	10^{30}	1. Blutentnahme:					
	10^{43}	37,0	68	**36,95**	0,088	0,095	
	10^{50}	47,0	120	**37,5**	—	—	
	10^{55}	52,5	136	—	—	—	
	11^{00}	52,5	—	**38,85**	—	—	Pat. klagt über leichten Kopfschmerz.
	11^{05}	53,0	160	**39,05**	—	—	Pat. wird unruhig. Kasten abgestellt.
	11^{30}	—	140	**38,85**	—	—	Pat. wird aus dem Glühlichtbade herausgenommen und in wollene Tücher gewickelt. Hat nur wenige Tropfen Schweiß verloren.
B		2. Blutentnahme:			0,105	0,107	Pat. bleibt dabei in Tüchern liegen.
	11^{38}	—	132	**38,4**	—	—	Pat. kann sich anziehen, bleibt noch ohne Nahrung.
	12^{00}	—	120	**37,5**	—	—	
	12^{45}	—	84	**37,3**	—	—	
C		3. Blutentnahme:			0,090	—	Plasma konnte nicht bestimmt werden, da zu wenig Blut.

Aus den gefundenen Zuckerwerten berechnet sich der Zuckergehalt der Blutkörperchen — deren Volumen zu 45% angenommen — für A = 0,08%, für B = 0,102%.

Der Patient dieses Versuches schien uns deshalb ganz besonders zu Hyperthermieversuchen geeignet zu sein, da er infolge einer Atrophie der Schweißdrüsen im Glühlichtbad keinen

Schweiß produzierte. Es war deshalb infolge der mangelhaften physikalischen Wärmeregulation sehr leicht, ihn mittels Glühlichtbäder in Hyperthermie zu versetzen, andererseits war auch wegen Mangels an Schweiß keine Eindickung des Blutes und keine damit einhergehende Veränderung des Verhältnisses vom Blutplasma zum Blutkörperchenvolumen zu erwarten. Außer dieser Hautanomalie (Atrophie der Schweißdrüsen und Angiomatosis miliaris) erschien der Patient gesund.

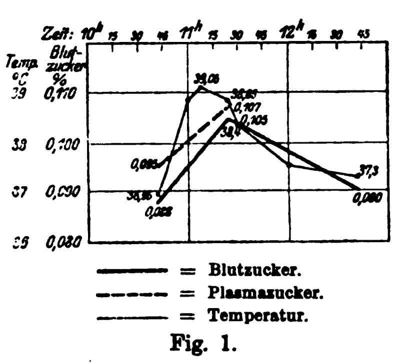


Fig. 1.

Während des Versuches steigt nun bei dem Patienten die Temperatur in 22 Minuten auf 39,05° an. Sowohl der Plasmaals auch der Gesamtblutzucker war auf der Höhe der Temperatur im Vergleich zu dem anfänglichen Werte deutlich gesteigert. Und zwar beträgt die Steigerung des Plasmazuckers 12,6 %, die des Gesamtblutzuckers 19,3 %, die des Blutkörperchenzuckers mithin 27,5 %. Der Gesamtblutzucker war eine Stunde später wieder auf seinen normalen Wert gesunken, während zu gleicher Zeit die Temperatur fast zur Norm abgefallen war.

Aus dem angeführten Versuche folgt also, daß der Blutzuckergehalt des Menschen bei künstlicher Steigerung der Eigentemperatur sofort zunimmt und bei dem Abfall derselben wieder zur Norm heruntergeht; und zwar ist die Blutzuckerzunahme des Gesamtblutes größer als die des Plasmas, der Hauptanteil der Zuckerzunahme findet sich also in den Blutkörperchen.

Genau dasselbe zeigt auch der Versuch 2, woselbst nach dem Abfall der Temperatur neben dem Gesamtblutzucker auch noch der Gehalt des Plasmas an Zucker bestimmt werden konnte, und dabei der Plasma- ebenso wie der Gesamtblutzucker im Vergleich zu den auf der Höhe der Hyperthermie erhaltenen Werten ebenfalls deutlich abgesunken war. An der Zuckervermehrung waren bei diesem Versuche das Plasma mit 18,7 %, das Gesamtblut mit 43,7 % und die Blutkörperchen mit 179,6 % beteiligt. Die Abnahme des Zuckers beim Tem-

peraturabfall betrug beim Plasma 10,1 %, beim Gesamtzucker 35,7 % und bei den Blutkörperchen 3,05 %. Wie sich deutlich bei Besichtigung der Kurve ergibt, sind die Schwankungen des Gesamtblutzuckers größer als die des Plasmas, was nur durch die äußerst starken Schwankungen des Blutkörperchenzuckers zu erklären ist; bemerkenswert scheint uns, daß dieser zuletzt sogar niedriger als der Anfangswert gefunden wurde.

Versuch 2.

Nummer	Diagnose	Name, Geschlecht, Alter	Traubenzuckergehalt Blut %	Traubenzuckergehalt Plasma %	Plasmagehalt des Blutes %	Harn	Temp. °C (z. Zt. der Entnahme)	Puls (z. Zt. der Entnahme)	Resp. (z. Zt. der Entnahme)	Bemerkungen
2	Chron. Gastritis (abgelaufen. Fall)	F., ♀ 16 Jahre	0,064	0,083	65,2	—	36,3	84	16	Grazile, doch nicht schwächliche Pat. Status ohne Besonderh. Schwitzt leicht.

Versuchsanordnung wie bei Versuch 1. Pat. ist seit 14 Stunden ohne Nahrung.

Versuchsbeginn 10^{20} Uhr.

Das Bad ist auf 48° vorgewärmt.

Blutentnahme	Zeit	Kastentemp. °C	Puls	Temp. °C	Traubenzuckergehalt im Blut %	Traubenzuckergehalt im Plasma %	Plasmagehalt im Blut %	Bemerkungen
A	10^{15}	Blutentnahme:			0,064	0,083	65,2	
	10^{20}	48	84	36,3	—	—	—	
	10^{35}	52	120	37,1	—	—	—	Lampen bis auf 2 Reihen abgestellt.
	10^{55}	49	136	37,8	—	—	—	Wieder angestellt.
	11^{10}	51	128	38,2	—	—	—	
	11^{15}	52	132	38,3	—	—	—	Wieder abgestellt, da leichter Kopfschmerz.
B	11^{20}	—	—	38,2	0,092	0,098	65,3	Blutentnahme, Pat. trinkt darauf Wasser.
	12^{10}	—	108	37,3	—	—	—	} Pat. kühlt sich sehr langsam ab.
	12^{30}	—	100	37,1	—	—	—	
C	12^{35}	—	—	37,1	0,068	0,089	69,7	Blutentnahme.

Blutkörperchenzucker berechnet für

A: 0,029 %
B: 0,081 %
C: 0,020 %.

Das Resultat des folgenden **Versuches 3** ist insofern von dem der beiden anderen abweichend, als die Abnahme des Gesamtblutzuckers bei dem Temperaturabfall nicht so prompt als bei den ersten beiden Fällen stattfindet. Das Glühlichtbad hat auf den Allgemeinzustand der Patientin, die vorher eine Parametritis gehabt hatte, derart ungünstig eingewirkt, daß durch dasselbe später Leibschmerzen und eine noch am Abend vorhandene Erhöhung der Pulsfrequenz hervorgerufen worden war. Es ist deswegen sehr leicht möglich, daß auf die nach dem Glühlichtbade aufgetretene sensible Reizung oder Mobilisation von toxischen Substanzen im Parametrium der höhere Wert des Blutzuckergehaltes nach Abfall der Temperatur zurückzuführen ist.

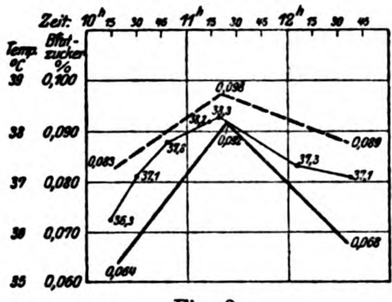


Fig. 2.

Die Erhöhung des Blutzuckers infolge der Hyperthermie ist in diesem Versuch 3 genau so wie in den beiden ersten erfolgt: Der Gesamtblutzucker ist in höherem Prozentsatz als der des Plasmas erhöht, offenbar, weil sich die Blutkörperchen in stärkerem Maße als das Plasma mit Zucker angereichert haben.

Versuch 3.

Nummer	Diagnose	Name, Geschlecht, Alter	Traubenzuckergehalt im Gesamtblut %	Traubenzuckergehalt im Plasma %	Plasmagehalt des Blutes %	Harn	Temp. °C (z. Zt. der Entnahme)	Puls (z. Zt. der Entnahme)	Resp. (z. Zt. der Entnahme)	Bemerkungen
3	Parametritis dextr. (abgelauf.) Fluor albus	B., ♀ 18 Jahre	0,0804	0,107	62,3	—	36,95	64	20	Kräftige, wohlgenährte Pat., hat seit 1 Woche keine Beschwerden mehr gehabt. Status ohne Belang. Schwitzt stark, kühlt sich schnell ab, die letzten Tage vorher keine Temperatur.

Patientin ist seit 11 ½ Stunden nüchtern.
Versuchsanordnung wie vorher. Blutentnahme A 9 Uhr.
Versuchsbeginn 9^{10} Uhr. Kasten ist auf 48° vorgewärmt.

Blutentnahme	Zeit	Kastentemp. °C	Puls	Temp. °C	Zuckergehalt im Blut %	Zuckergehalt im Plasma %	Plasmagehalt d. Blutes %	Bemerkungen
A	9^{00}	—	64	**36,95**	0,080	0,107	62,3	Blutentnahme.
	9^{10}	48	64	**36,95**	—	—	—	Starker Schweiß von Anfang an.
	9^{18}	55	124	**37,5**	—	—	—	Pat. klagt über Brennen an den
	9^{22}	53	120	—	—	—	—	Füßen, deshalb Lampen im
	9^{27}	51	128	**37,9**	—	—	—	Kasten bis auf 2 Reihen ab-
	9^{29}	48,5	112	—	—	—	—	gestellt.
	9^{32}	48	112	**38,15**	—	—	—	
	9^{42}	45	110	**38,0**	—	—	—	Kasten wieder völlig angestellt,
	9^{48}	47	128	**38,1**	—	—	—	leichter Kopfschmerz setzt ein.
	9^{52}	47,5	136	**38,2**	—	—	—	
	9^{54}	48	134	**38,25**	—	—	—	Da stärkerer Kopfschmerz: Erhitzung abgebrochen.
B	9^{58}	—	—	—	0,102	0,115	61,5	Blutentnahme.
	10^{03}	—	92	**37,4**	—	—	—	Pat. trinkt Wasser.
	10^{17}	—	76	**37,2**	—	—	—	
	10^{30}	—	88	**37,2**	—	—	—	
	10^{50}	—	84	**37,0**	—	—	—	
C	10^{55}	—	—	—	0,097	—	64,0	Plasma verloren gegangen.

Am Abend hat Patientin Temp. 37,1 °, Puls 100, Resp. 24. Klagt über Kopfschmerzen und stärkere Schmerzen im Leib.

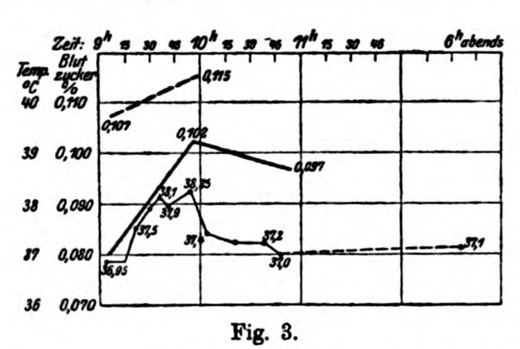


Fig. 3.

Die nun folgenden 4 Versuche wurden an 3 Diabetikern vorgenommen, die sämtlich der schweren Form des Diabetes mellitus angehörten; wir erhofften dadurch einen näheren Einblick in die hier vorliegenden Verhältnisse.

Auch bei diesem Diabetiker (Versuch 4), bei dem wie bei anderen Fällen von Diabetes mellitus ein hoher Blutzuckergehalt sich findet, ist ein ähnliches Verhalten des Blutzuckers wie bei den früheren normalen Menschen während der Hyperthermie zu konstatieren. Nur der Plasmazuckerwert geht am Ende der

Versuch 4.

Nummer	Diagnose	Name, Geschlecht, Alter	Traubenzuckergehalt im Blut %	Traubenzuckergehalt im Plasma %	Plasmagehalt des Blutes %	Harn	Temp. % (z. Zt. der Entnahme)	Puls (z. Zt. der Entnahme)	Resp. (z. Zt. der Entnahme)	Bemerkungen
4	Diabetes mell. grav.	R., ♂ 39 Jahre	0,271	0,290	58,7	Z = 3% Aceton + Acetessigsäure +	36,3	62	16	Siehe spätere Mitteilung unter Diabetesfälle. Mittelgroßer, magerer Patient mit trockener, leicht schuppender Haut. Schwitzt selten und nur wenig. Psychisch leicht erregbar.

Patient ist seit 12 Stunden nüchtern. Morgenpuls 62, Temp. 36,3°. Resp. 20.

Versuchsanordnung wie vorher. Versuchsbeginn 9^{25} Uhr.

Blutentnahme A 8^{45} Uhr. Kasten auf 45° vorgewärmt.

Blutentnahme	Zeit	Kastentemp. °C	Puls	Temp. °C	Traubenzuckergehalt im Blut %	Traubenzuckergehalt im Plasma %	Plasmagehalt des Blutes %	Bemerkungen
A	8^{45}	—	62	36,3	0,271	0,290	58,7	Blutentnahme.
	9^{25}	45	—	—	—	—	—	
	9^{37}	53	80	36,8	—	—	—	
	9^{42}	54	88	37,5	—	—	—	
	9^{47}	54	102	37,8	—	—	—	Ein leichter Schweißausbruch
	9^{52}	53	106	38,3	—	—	—	beginnt an den Oberschen-
	9^{58}	50	108	38,8	—	—	—	keln, Flammen abgestellt, da Brennen der Haut.
	10^{05}	48	108	38,8	—	—	—	Pat. wird herausgenommen, in Wolle gewickelt.
B	10^{10}	—	104	M: 38,6 A: 38,45	0,295	0,296	65,4	Blutentnahme; danach Pat. in ein kühleres Zimmer gebracht.
	10^{35}	—	—	37,5	—	—	—	
	10^{43}	—	84	27,3	—	—	—	
	11	—	76	37,1	—	—	—	
	11^{20}	—	64	37,1	—	—	—	
C	11^{35}	—	84	M: 36,9 A: 36,6	0,270	0,308	66,4	

Berechneter Blutkörperchenzucker für

A: 0,244 %
B: 0,294 %
C: 0,197 %.

Patient läßt vor der Erhitzung Urin, dieser weist bei Polarisation 3% Zucker auf.

Dann unmittelbar nach der Erhitzung, dieser weist bei Polarisation 2,5% Zucker auf.

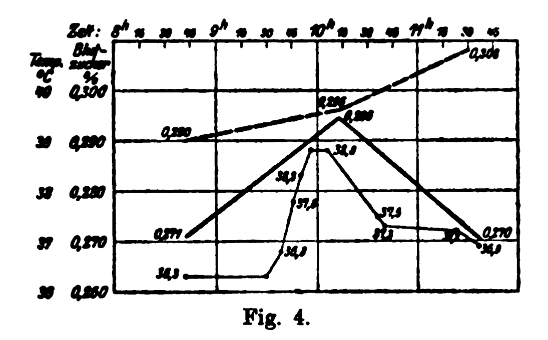


Fig. 4.

Überhitzung, zu einer Zeit, wo die Temperatur bereits bis zur Norm abgefallen war, noch mehr in die Höhe, während zu gleicher Zeit der Gesamtblutzuckergehalt wieder auf annähernd denselben Wert wie vor der Erhitzung zurückgegangen war. Es muß also während der Abkühlungszeit des Patienten Zucker aus den Blutkörperchen in das Plasma reichlich übergetreten sein, und zwar in höherem Maße als ein Übertritt desselben aus dem Plasma in die Organe erfolgt ist, denn sonst könnte man die gleichzeitige Zunahme des Plasma- und Abnahme des Gesamtblutzuckers bei Abfall der Temperatur nicht erklären.

Die Zuckersteigerung des Plasmas erscheint in der Tabelle etwas klein, ist aber durch den Anstieg des Plasmagehaltes von 58,7 auf 65,4 $^0/_0$ wohl ohne weiteres erklärt. Will man sich deshalb ein klares Bild von der Verteilung des Zuckers auf Plasma und Blutkörperchen auf der Höhe der Hyperthermie machen, so muß man den Plasmagehalt in der Weise umrechnen, als ob eine Zuckeranreicherung nicht in 65,4 resp. 66,4 $^0/_0$ Plasma, sondern nur in 58,7 $^0/_0$ erfolgt wäre.

Ein anschaulicheres Bild von dem Grad der Zuckerzunahme beim Temperaturanstieg im Vergleich zu der Abnahme beim Temperaturabfall zeigt deshalb die prozentuale Berechnung. Beim Temperaturanstieg nahm der Plasmazucker um 1,71 $^0/_0$, der Gesamtblutzucker um 8,86 $^0/_0$, der Blutkörperchenzucker um 20,49 $^0/_0$ zu, während nach dem Sinken der Körpertemperatur der Plasmazucker sich um weitere 4,05 $^0/_0$ steigerte, der Gesamtblutzucker dagegen um 9,22 und der Blutkörperchenzucker um 49,23 $^0/_0$ herunterging. Also sowohl beim Steigen wie Fallen der Körpertemperatur zeigt der Blutkörperchenzucker die größten Schwankungen im Vergleich zu Plasma- und Ge-

samtblutzucker, und zwar nach dem Abfall der Körpertemperatur eine noch größere nach der entgegengesetzten Richtung wie bei dem Anstieg derselben.

Bei der Patientin des Versuches 5 handelt es sich ebenfalls um einen sehr schweren Diabetes, bei dem der Blutzuckergehalt noch viel höher als bei dem vorhergehenden Patienten war.

Versuch 5.

Nummer	Diagnose	Name, Alter, Geschlecht	Traubenzuckergehalt im Gesamtblut %	Traubenzuckergehalt im Plasma %	Plasmagehalt des Blutes %	Harn	Temp. °C	Puls	Resp.	Bemerkungen
							zur Zeit der Entnahme			
5	Diabetes mell. gravis	B. 25 Jahre ♀	0,418	0,504	54,8	Z. = 0,5 %, Aceton +, Acetessigsäure +	36,6	92	20	Schwerer Diabetesfall. Am Tage vorher 1% Zucker im Harn. Patientin riecht nach Aceton. Mittelgroß, wohlgenährt, Haut feucht und weich. Schwitzt leicht und stark.

Patientin ist seit 14 Stunden ohne Nahrung.
Versuchsanordnung wie vorher. Blutentnahme A 10^{45} Uhr.
Versuchsbeginn 10^{50} Uhr. Kasten ist auf 40° vorgewärmt.

Blutentnahme	Zeit	Kastentemp. °C	Puls	Temp. °C	Blutzucker %	Plasmazucker %	Plasmagehalt d. Blutes %	Bemerkungen
A	10^{45}	—	92	36,6	0,418	0,504	54,8	Starker Schweiß von Anfang an.
	10^{50}	40	92	36,6	—	—	—	
	11^{30}	50	164	38,4	—	—	—	Pat. aus dem Glühlichtkasten herausgenommen, kühlt sich sehr schnell ab. Blutentnahme verzögert sich etwas.
B	11^{40}	—	—		0,47	0,514	54,8	Blutentnahme
	11^{45}	—	148	37,4	—	—	—	
	12^{35}	—	—	36,9	—	—	—	Pat. bleibt ohne Nahrung, trinkt etwas Wasser, bleibt liegen.
	4^{00}	—	108	36,85	—	—	—	Bis 4 Uhr im warmen Zimmer.
C	4^{10}	—	108	36,85	0,360	0,408	54,4	Blutentnahme.

Patientin fühlt sich völlig wohl. Abendtemperatur 36,4°. Puls 68. Respiration 16. Patientin ißt am Abend sehr viel (Butter usw.); am nächsten Morgen bekommt sie heftiges Erbrechen, wird komatös.

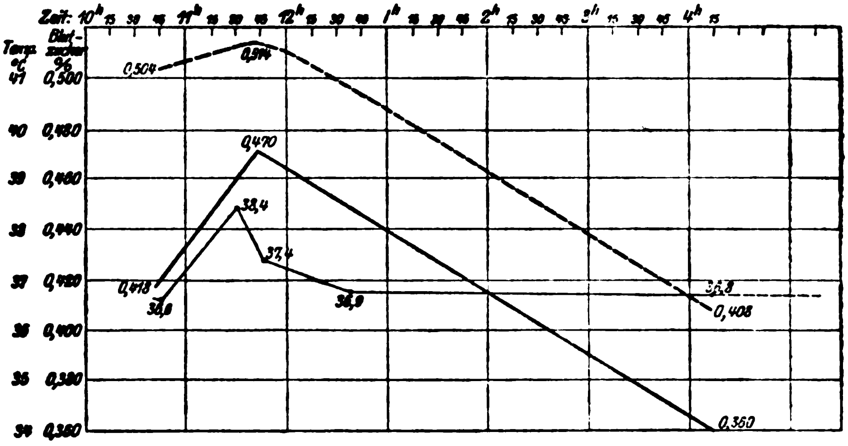


Fig. 5.

Bei dieser Patientin geht also während der Erhitzung sowohl der Plasma- als der Gesamtblutzucker, und zwar ersterer in geringerem Maße als letzterer, in die Höhe. Während des Sinkens der Körpertemperatur fallen beide alsdann langsam, anscheinend in gleicher Weise auf noch tiefere Werte als vor dem Glühlichtbad. Es scheint demnach aus diesem Versuch hervorzugehen, daß zur Zeit der Abkühlung nach vorausgegangener Erhitzung die Plasmazuckerwerte sich nicht stets analog denen der vorhergehenden Versuche verhalten, insofern hier bei der Abkühlung ein Abfall und im vorigen Versuch eine Zunahme des Plasmazuckers zu sehen war. Allerdings möchten wir hervorheben, daß im letzten Versuch (5) der Blutzuckergehalt erst ca. 4 1/2 Stunden nach dem Maximum der Temperatur, im vorigen Falle schon 1 1/2 Stunden später bestimmt worden war. Es wäre nicht ausgeschlossen, daß auch im letzten Versuche der Plasmazucker 1 1/2 Stunden nach dem Maximum der Temperatur sich gleich dem des Versuchs 4 verhalten hätte.

Würde unsere Vermutung das Richtige treffen, so könnte der vorliegende Versuch auch dafür sprechen, daß die durch den Temperaturabfall sehr zuckerarm gewordenen Blutkörperchen sehr bald Zucker wieder aus dem Plasma in sich aufnähmen, wodurch dann wieder das normale Verhältnis des Zuckergehalts zwischen Plasma und Blutkörperchen hergestellt würde.

Die Patientin überstand die Erhitzung sehr gut, fühlte sich abends noch wohl, aß am Abend aber unsinnig viel Fett

und Butter, infolgedessen sie in der Nacht Erbrechen bekam. Es stellte sich dann am nächsten Tage Koma ein, dem die Patientin nach 2 Tagen erlag.

Die Versuche 6 u. 7 wurden an ein und demselben schweren Diabetiker ausgeführt.

Versuch 6.

Nummer	Diagnose	Name, Alter, Geschlecht	Traubenzuckergehalt im Gesamtblut %	Traubenzuckergehalt im Plasma %	Plasmagehalt des Blutes %	Harn Z.=Zucker	Temp. °C (zur Zeit der Entnahme)	Puls (zur Zeit der Entnahme)	Resp. (zur Zeit der Entnahme)	Bemerkungen
6	Diabetes mell. gravis	K. 22 Jahre ♂	0,184	0,210	60,3	Z. = 1,0% Aceton + Acetessigsäure —	36,3	68	20	Siehe unter Diabetes. Magerer, schwächlicher Patient, leicht schwitzend. Haut feucht.

Patient ist seit 12 Stunden nüchtern. Morgentemperatur 36°. Puls 80. Versuchsanordnung wie vorher. Versuchsbeginn 9^{30} Uhr. Blutentnahme A 9^{10} Uhr. Kasten auf 45° vorgewärmt. Eisbeutel auf das Herz.

Blutentnahme	Zeit	Kastentemp. °C	Puls	Temp. °C	Blutzucker %	Plasmazucker %	Plasmagehalt d. Blutes %	Bemerkungen
A	9^{10}	—	68	36,3	0,184	0,210	60,3	Von Anfang an schwitzend.
	9^{30}	45	68	36,3	—	—	—	
	9^{42}	51	100	36,85	—	—	—	
	9^{50}	53	100	37,5	—	—	—	Starker Schweißausbruch.
	9^{55}	54	112	37,8	—	—	—	
	10	55	116	38,05	—	—	—	Lampen im Kasten, seitlich abgestellt.
	10^{7}	53	108	38,3	—	—	—	Wieder angestellt.
	10^{12}	51	120	38,1	—	—	—	
	10^{17}	51	132	38,25	—	—	—	
	10^{20}	52	—	38,4	—	—	—	Äußerst starker Schweiß. Herausgenommen. Nur in Leinen gehüllt. Pat. trinkt Wasser.
B	10^{23}	—	—	↘	0,208	0,223	60,0	Blutentnahme.
	10^{26}	—	68	37,6	—	—	—	Kühlt sich sehr schnell ab.
	10^{35}	—	—	—	—	—	—	
	10^{55}	—	80	37,1	—	—	—	
	11^{5}	—	80	37,1	—	—	—	
C	11^{10}	—	80	36,9	0,199	0,235	64,9	Blutentnahme.

½12 Uhr geht Patient auf seine Station zurück. Ißt und trinkt innerhalb der Grenzen der Diabetesdiät wie gewöhnlich.

Um 6 Uhr hat er Temp. 36°. Puls 74. Respir. 16.
am nächsten Morgen „ 36,3°. „ 80. „ 20.

Harnzucker 2%.

D: 9 Uhr Blutentnahme. Blutzucker 0,219%. Plasmazucker 0,228%. Plasmagehalt des Blutes 60%.

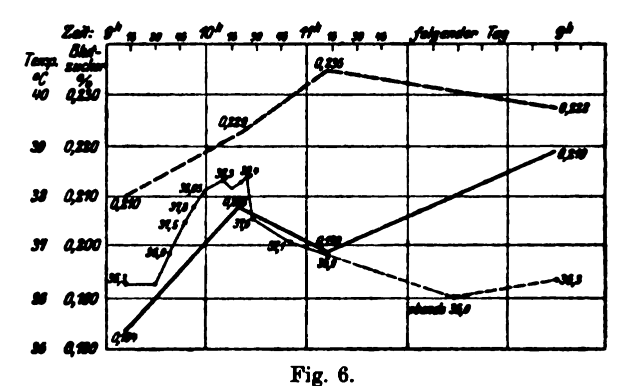


Fig. 6.

Der Traubenzuckerprozentgehalt der Blutkörperchen ist bei

A: 0,144 %
B: 0,185 %
C: 0,134 %
D: 0,206 %

Der Zuckergehalt von 100 ccm Gesamtblut setzt sich zusammen:

in A: aus 0,127 g Plasmazucker
und 0,057 g Blutkörperchenzucker;
in B: aus 0,134 g Plasmazucker
und 0,074 g Blutkörperchenzucker;
in C: aus 0,152 g Plasmazucker
und 0,047 g Blutkörperchenzucker.

Die Hyperglykämie verteilt sich also:
bei der Steigerung mit 0,007 auf das Plasma
und mit 0,017 auf die Blutkörperchen.

Nach dem Heruntergehen der Temperatur geht Traubenzucker um weitere 0,018 g aus den Blutkörperchen in das Plasma, es werden aber von den Blutkörperchen 0,024 g abgegeben.

Also verschwinden 0,006 g pro 100 ccm Gesamtblut.

Bei diesem Versuch geht zu gleicher Zeit mit der Temperatursteigerung der Blutzuckergehalt des Blutes und des Plasmas in die Höhe; da sich die Blutkörperchen aber mehr mit Zucker anreichern als das Plasma, so steigt, wie wir dies genau so in sämtlichen vorhergegangenen Versuchen gesehen haben, der Blutzuckergehalt des Gesamtblutes mehr als der des Plasmas. Mit dem Sinken der Temperatur geht der Gesamtblutzuckergehalt nur wenig herunter. Dadurch aber, daß die Blutkörperchen viel Zucker an das Plasma abgeben, steigt der Zuckerwert noch im Plasma an. Da am nächsten Tage nun wieder eine Erhöhung des Gesamtblutzuckers sich

einstellt und zu gleicher Zeit der Plasmazucker etwas abfällt, so müssen zu dieser Zeit die Blutkörperchen sich wieder in reichem Maße mit Zucker versehen haben.

Hervorzuheben ist dabei besonders, daß auch hier wieder der Blutzuckergehalt der Blutkörperchen im Vergleich zu dem des Plasmas sowohl bei dem Anstieg der Körpertemperatur wie nach dem Abfall derselben die größten Differenzen zeigt. Es ist infolgedessen der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, daß das Bild der Plasma- und Gesamtblutzuckerschwankungen wesentlich von den Blutkörperchen abhängt und daß dieselben durch eine aktive Tätigkeit den Zucker in sich aufnehmen und alsdann wieder abgeben. Auch Höber (l. c.) nimmt eine derartige aktive Tätigkeit der Blutkörperchen bei Tieren nach Adrenalininjektionen und Pankreasexstirpation an Nur hatten sich bei den Versuchen von Höber die Blutkörperchen im Verhältnis zum Plasma nicht so stark mit Zucker angereichert, so daß das letztere, und nicht die Blutkörperchen, wie in unseren Versuchen, die größten Unterschiede resp. den größten prozentualen Zuckeranstieg und Zuckerabfall nach den genannten Manipulationen aufwies.

In Versuch 7 finden sich bei der Hyperthermie, soweit es untersucht werden konnte, ähnliche Schwankungen im Blutzuckergehalt wie bei Versuch 6.

Versuch 7.

Nummer	Diagnose	Name, Geschlecht, Alter	Traubenzuckergehalt im Gesamtblut %	Traubenzuckergehalt im Plasma %	Plasmagehalt des Blutes %	Harn	Temp. °C (zur Zeit der Entnahme)	Puls (zur Zeit der Entnahme)	Resp. (zur Zeit der Entnahme)	Bemerkungen
7	Diabetes mellitus gravis	K., ♂ 22 Jahre	0,221	0,311	55,4	Zucker = 2%, Aceton +, Acetessigsäure —	36,4	76	20	Derselbe wie bei Versuch 6, 12 Tage vorher. Tags vorher Hafermehl! Harn: Tags vorher 3,6%, tags darauf 1,5%

Patient ist $12^1/_2$ Stunden nüchtern; Morgenpuls 80; Morgentemperatur 36,4°.

Versuchsanordnung wie vorher, doch wurde Patient nach Entfernen aus dem Schwitzkasten einige Zeit in wollene Tücher gewickelt liegen gelassen. (Es war der 1. Erhitzungsversuch!) So ist bereits eine be-

deutende Wiederverminderung der Körpertemperatur bei der Entnahme B zu konstatieren.

Versuchsbeginn: 8^{40} Uhr mit Blutentnahme A, Kasten auf 33° vorgewärmt.

8^{52} Uhr Beginn der Erhitzung.

Blutentnahme	Zeit	Kastentemp. °C	Puls	Temp. °C	Ges.-Blutzucker %	Plasmazucker %	Plasmagehalt %	Bemerkungen
A	8^{40}	—	76	36,4	0,221	0,311	55,4	1. Blutentnahme.
	8^{52}	33	—	—	—	—	—	
	9^{05}	48	128	36,9	—	—	—	Pat. beginnt leicht zu schwitzen.
	9^{13}	55	148	37,7	—	—	—	Pat. schwitzt stark! Flammen teilweise abgestellt, da Pat. über Brennen klagt.
	9^{23}	51	140	38,1>	—	—	—	Flammen völlig abgestellt, da leicht unwohl.
	9^{33}	44,5	148	38,1	—	—	—	Versuch abgebrochen; Pat. leicht frottiert, in wollene Tücher gewickelt, ruhig hingelegt.
	9^{38}	—	144	37,9	—	—	—	
B	9^{41}	—	120	37,7	0,258	0,320	—	2. Blutentnahme.
	10^{00}	—	120	36,9	—	—	—	
	10^{10}	—	104	36,4	—	—	—	
C	10^{15}	—	—	36,4	—	0,329	—	3. Blutentnahme, nur wenige Kubikzentimeter, deshalb nur Plasma bestimmt.

Das Resultat dieses Versuches ist genau dasselbe wie das der vorhergehenden: Bei der Steigerung der Temperatur folgt eine Zunahme des Zuckergehaltes im Gesamtblut, die mehr als die des Plasmas beträgt, während beim Sinken der Temperatur der Zuckergehalt des Plasmas noch weiterhin ansteigt. Auch hier ist also das Verhalten des Blutkörperchenzuckers für die Form der Kurve maßgebend.

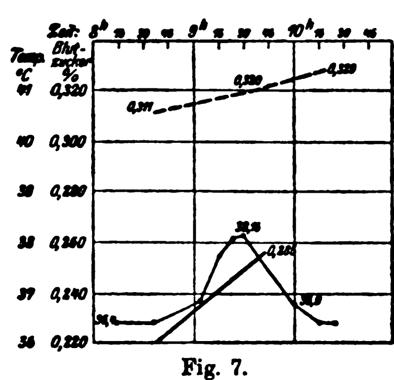


Fig. 7.

Aus allen vorliegenden Versuchen ergibt sich mithin, daß der Blutzuckergehalt durch künstliche, mittels Glühlichtbädern hervorgerufene Steigerung der Körpertemperatur sowohl beim normalen Menschen wie beim Zuckerkranken in gesetzmäßiger Weise beeinflußt wird.

Und zwar konnten wir mit dem Steigen der Körpertemperatur stets sowohl eine Zunahme des Gesamtblutzuckers als auch eine solche des Plasmazuckers wahrnehmen. Da aber in allen Versuchen der Zuckergehalt des Gesamtblutes mehr als der des Plasmas in die Höhe ging, so muß notwendigerweise der Zuckergehalt der roten Blutkörperchen noch mehr als der des Plasmas während der Temperatursteigerung zugenommen haben.

Mit dem Absinken der Temperatur auf die normale Höhe ging auch der Zuckergehalt des Gesamtblutes mehr oder weniger wieder herunter, während zu derselben Zeit der Zuckergehalt des Plasmas beim Diabetiker sich noch vermehrte, um dann langsam herabzugehen, während er beim Normalen (Versuch 2) zugleich mit dem Temperaturabfall abzusinken scheint. Es müssen demnach in diesem Stadium die Blutkörperchen, die während des Temperaturanstiegs sich mehr als das Plasma mit Zucker angereichert haben, denselben beim Absinken der Temperatur auch in erhöhtem Maße an das Blutplasma abgegeben haben. Erwähnenswert ist auch, daß in unseren Versuchen die Zuckerabnahme bei den Blutkörperchen nach der Hyperthermie in stärkerem Grade als die Anreicherung während derselben erfolgt ist. Es wird also die Hyperglykämie bei künstlicher Temperaturerhöhung in ihrem Verlauf durch den wechselnden Zuckergehalt der Blutkörperchen infolge einer aktiven Tätigkeit derselben charakteristisch beeinflußt. Mehrere Stunden nach der Erhitzung scheinen alsdann, wie sich aus Versuch 5 ergibt, die anfänglichen Verhältnisse der Blutzuckerwerte zwischen Plasma und Gesamtblut sich wieder herzustellen. Nur Fall 6 macht in dieser Beziehung anscheinend eine Ausnahme, da hierselbst am nächsten Tage nach dem Versuch der Zuckergehalt des Gesamtblutes und im minderen Grade auch der des Plasmas im Vergleich zu dem anfänglichen, am vorhergehenden Tage vorhanden gewesenen, gestiegen war.

Wir möchten jedoch die zuletztgenannten Schwankungen

des Blutzuckers nicht als Folge der bei den Patienten erzeugten Hyperthermie ansehen, da der Blutzuckergehalt bei Diabetikern zuweilen unregelmäßige Schwankungen ohne jeden ersichtlichen Grund zeigen kann.

Was nun die Frage anlangt, ob eine künstlich erzeugte Hyperthermie bei Diabetes mellitus auf den Verlauf der Krankheit von gutem oder schlechtem Einfluß ist, so läßt sich diese auf Grund der hier vorliegenden Experimente nicht beantworten. Im allgemeinen kann ja wohl die Behauptung aufgestellt werden, daß, wenn nach der Applikation eines Lichtbades der Gesamtblutzuckergehalt wie in unserem Versuch 6 in die Höhe geht, die Krankheit eher schlecht als gut beeinflußt worden ist. Und wir glauben auch, daß, wenn wir bei einem Diabetiker der schweren Form derartig intensiv wirkende Hitzeprozeduren vornehmen, wie wir sie zum Zwecke der Temperaturerhöhung bei unseren Patienten anwenden mußten, meist ein schlechter und kein günstiger Effekt erzielt wird.

Auch bei dem schweren Diabetes des Versuchs 5 hat die Hyperthermie sicherlich nicht günstig gewirkt, obwohl wir das am nächsten Tage bei der Patientin eingetretene Koma nicht als Folge der Hyperthermie, sondern eher als eine Folge des Diätfehlers der Patientin ansehen.

Weiterhin haben wir bei schweren Diabetikern durch leichte Schwitzprozeduren öfter, aber nicht immer, ein Herabgehen der Zuckerausscheidung im Urin und eine Abnahme der Säureausscheidung wahrgenommen. Trotzdem möchten wir raten, auch mit leichten Schwitzprozeduren nur sehr vorsichtig und individualisierend zu Werke zu gehen.

Handelt es sich dagegen um leichte Diabetiker, kräftige, wohlgenährte Menschen, die keine Erkrankungen des Herz- oder Gefäßsystems erkennen lassen, so haben wir ausnahmslos durch wiederholte und nicht intensive Schwitzprozeduren einen günstigen Einfluß sowohl auf den Verlauf der Krankheit wie auf die Zucker- und Säureausscheidung im Urin konstatieren können.

Einige weitere Versuche betreffend osmotische und kolloidale Quellung des Muskels.

Von

R. Beutner.

(Aus der biologischen Abteilung des Rockefeller Institute for Medical Research, New York.)

(Eingegangen am 4. Dezember 1912.)

Mit 4 Figuren im Text.

Im folgenden teile ich einige weitere Versuche mit, die auf Veranlassung von Herrn Dr. Jacques Loeb ausgeführt wurden und im Anschluß an eine frühere Arbeit[1]) weitere Erläuterungen, betreffend das osmotische Verhalten des Muskels, geben.

1. Meine Versuche hatten die schon oft vorher erwiesene Tatsache bestätigt, daß osmotische Vorgänge den Wasseraustausch des lebenden Gewebes mit einer umgebenden Lösung regulieren, und zwar unter speziellen Bedingungen (Säure-Salz-Mischungen).

Diejenigen gelösten Stoffe, die in den Gewebsflüssigkeiten osmotischen Druck hervorrufen, sind die Salze, besonders NaCl. Immerhin könnte man noch die Frage aufwerfen, ob nicht auch andere Stoffe, speziell die reichlich gelösten Proteine, einen nennenswerten Bruchteil des osmotischen Druckes ausmachen. Zwar spricht hiergegen schon die allbekannte Tatsache, daß Salzlösung Blut ersetzen kann, ohne Schwellung und Schädigung des Gewebes hervorzurufen; indes ist kürzlich die erstaunliche Behauptung aufgetaucht, daß nicht die Salze, sondern in erster Linie die gelösten Proteine des Blutes den Wasseraus-

[1]) Diese Zeitschr. **39**, 280.

tausch mit dem Gewebe regulieren, und zwar indem sie das Wasser „kolloidal binden“[1]). (?)

Nach Untersuchungen von F. R. Lillie[2]) u. a. besitzen gelöste Proteine einen meßbaren osmotischen Druck. Lillie findet als höchsten Wert 30 bis 40 mm für eine etwa 2°/$_0$ige Albuminlösung, Starling[3]) für die Proteine des Serums 40 mm Hg. Der osmotische Druck einer $^m/_4$-Zuckerlösung oder $^m/_8$-NaCl-Lösung, in der ein Frosch-Gastrocnemius sein Gewicht ungefähr beibehält, ist indes unvergleichlich viel höher, nämlich mehr als 4000 mm Hg, so daß die Proteine höchstens 1°/$_0$ ausmachen können. Der Einfluß auf die Wasseraufnahme des Muskels muß also äußerst klein sein. Der folgende Versuch bestätigt dies.

Gewichtsveränderung zweier Gastrocnemii desselben Frosches.

	Muskel a in $^m/_8$-Ringerlösung °/$_0$	Muskel b in $^m/_8$-Ringerlösung + 2°/$_0$ Gelatine °/$_0$
Nach 1 Std.	−1,6	−2,5
„ 3 „	−3,5	−4,3
„ 8 „	−3,2	−4,7
„ 22 „	−4,4	−3,8
„ 29 „	−4,2	−3,8

Die Abweichungen der beiden Zahlenreihen sind im Vergleich mit den Versuchsfehlern gering und zeigen, daß die Gelatine die Wasseraufnahme so gut wie gar nicht beeinflußt.

Zur weiteren Kontrolle wurde konstatiert, daß Muskeln in dialysiertem Blutserum ebenso schwellen wie in einer damit isosmotischen Salzlösung. Verwendet wurde ein 40 Stunden ang in Pergamentpapier dialysiertes Rinderblutserum, das eine

[1]) Martin H. Fischer, Kolloidchem. Beihefte 2, 385. Zwar findet auch Fischer, daß reine (gelatinefreie) Salzlösung bei Transfusion unschädlich ist (allerdings durch die Nieren sezerniert wird), daß aber Transfusion salzfreier Gelatinelösung wie destilliertes Wasser tödlich wirkt. Die letztere Wirkung scheint Herrn Fischer schwer verständlich, er sagt hierüber: „Obwohl das Wasser einer solchen (salzfreien) Gelatinelösung an das Kolloid gebunden ist, behält es doch viele Eigenschaften des freien Wassers.“ (!)

[2]) F. R. Lillie, Amer. Journ. of Physiol. 20, 197. Siehe auch Moore und Parker, Amer. Journ. of Physiol. 7, 261.

[3]) Starling, Journ. of Physiol. 19, 332; 24, 318.

Gefrierpunktserniedrigung von 0,03° zeigte, entsprechend einem NaCl-Gehalt von ca. $^{m}/_{120}$.

Gewichtsveränderung zweier Gastrocnemii.

	Muskel a in dialys. Serum %	Muskel b in $^{m}/_{120}$-Ringerlösung %
Nach 1/2 Std.	+ 22,3	+ 24,7
„ 1 „	+ 34,0	+ 38,0
„ 2 1/2 „	+ 51,0	+ 53,6

Bei den erheblichen Fehlerquellen, die speziell diesen Messungen anhaften, können die beiden Zahlenreihen als identisch angesehen werden. Es ist hiernach klar, daß die Salze und nicht die gelösten Proteine für den Wasseraustausch maßgebend sind.

Zusatz von Säure erhöht zwar nach Lillies Experimenten[1]) den osmotischen Druck des Proteins, indes selbst bei dialysiertem Serum ist diese Erhöhung zu klein, um die Geschwindigkeit der Wasseraufnahme zu beeinflussen, wie folgende Zahlen zeigen.

Gewichtsveränderung zweier Muskel.

	Muskel a in dialys. Serum mit Zusatz von 1 ccm $^{n}/_{10}$-HCl auf 50 ccm %	Muskel b in dialys. Serum ohne Zusatz von Säure %
Nach 1 Std.	+ 33,0	+ 35,0
„ 2 „	+ 43,0	+ 46,0
„ 4 „	+ 52,0	+ 49,0
„ 6 „	+ 45,0	+ 43,0

2. Schon Overton[2]) gibt an, daß die osmotischen Eigenschaften eines Muskels noch längere Zeit nach dem Aufhören der Erregbarkeit bestehen bleiben. Aus meinen Messungen[3]) der Quellbarkeit in Säure-Salzmischungen ergibt sich in einer allerdings nicht besonders klar hervortretenden Art das gleiche. Sehr deutlich zeigen die folgenden Versuche das Vorhandensein

[1]) l. c.

[2]) In seiner ausführlichen Experimentaluntersuchung. Arch. f. d. ges. Physiol. 92, 115.

[3]) l. c.

osmotischer Wirkung noch sehr lange nach dem Aufhören der Erregbarkeit.

Zwei Gastrocnemii desselben Frosches wurden gewogen und jeder in eine Lösung von 0,05 m-Na_2SO_4 + 0,001 n-H_2SO_4 gebracht. Gewichtszunahme nach 10 Stunden:

Muskel a	Muskel b
+ 32,6 %	+ 31,6 %

Zu der Lösung, in der sich Muskel a befand, wurde darauf 0,5 m-Traubenzucker zugefügt; Muskel b blieb in der gleichen Lösung.

Gesamt-Gewichtsveränderungen.

	Muskel a %	Muskel b %
Nach 11 Std. (oder 1 Std. n. Zufügung d. Zuckers zu a)	+ 12,2	+ 32,8
„ 12 „ („ 2 „ „ „ „ „ „)	+ 0,3	+ 32,2
„ 13 „ („ 3 „ „ „ „ „ „)	− 5,0	+ 32,7
„ 15 „ („ 5 „ „ „ „ „ „)	− 15,5	+ 27,3
„ 18 „ („ 8 „ „ „ „ „ „)	− 20,2	+ 26,6
„ 33 „ („ 23 „ „ „ „ „ „)	− 21,5	+ 18,6
„ 41 „ („ 31 „ „ „ „ „ „)	− 19,0	+ 16,3

Das folgende Diagramm stellt (Fig. 1) die Werte graphisch dar.

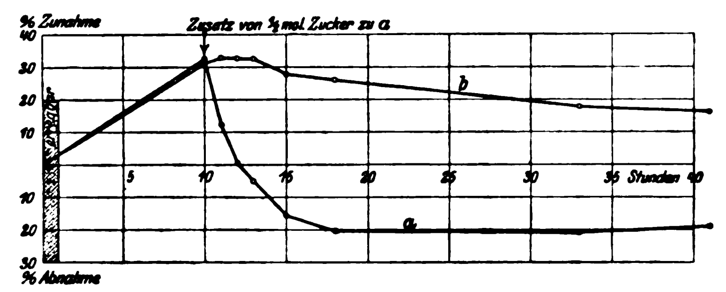


Fig. 1.

Die Erregbarkeit geht in einer solchen Lösung (0,05 m-Na_2SO_4 + 0,001 n-H_2SO_4) schon in einer Stunde völlig verloren; aber noch nach 10 Stunden zeigt der Muskel sehr starke osmotische Funktionen bei Zusatz von Zucker, ja sogar nach 15 Stunden ist eine deutlich erkennbare osmotische Reaktion bei Zuckerzusatz vorhanden, wie der folgende analoge Versuch zeigt, den ich nur graphisch (Fig. 2) wiedergebe.

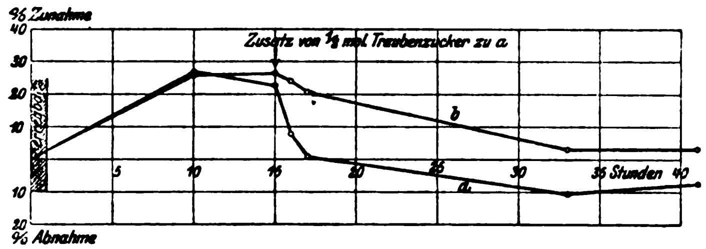


Fig. 2.

Ferner möchte ich zwei Versuchsreihen (Fig. 3/4) der gleichen Art mitteilen, bei denen jedesmal nach $3^1/_2$ Stunden Traubenzucker zugefügt wurde; bei der ersten Versuchsreihe wurden die Muskeln in $^1/_8$-NaCl + $^1/_{500}$-HCl, bei der zweiten in $^1/_8$-NaCl + $^1/_{1000}$-HCl eingelegt. Aus dem Verlauf der Gewichtsveränderungen kann man erkennen, daß in der stärker sauren Lösung die osmotische Reaktion ceteris paribus geringer ist, d. h. die osmotischen Eigenschaften, wie zu erwarten, weitgehender aufgehoben worden sind.

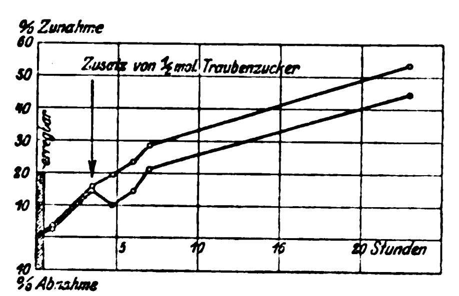


Fig. 3.
Zwei Gastrocnemii in $^1/_8$-NaCl + $^1/_{500}$-HCl.

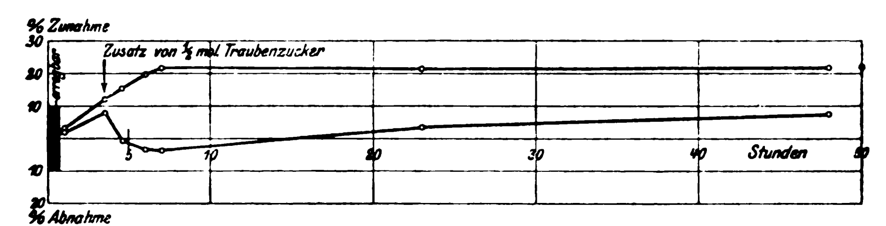


Fig. 4. Zwei Gastrocnemii in $^1/_8$-NaCl + $^1/_{1000}$-HCl.

Muskeln, die durch Koagulation getötet wurden, zeigen dagegen keinerlei osmotische Eigenschaften, wie folgende Versuche lehren.

Zwei Gastrocnemii desselben Frosches, die in $^1/_8$-Ringerlösung ihr Gewicht nicht änderten, wurden 10 Minuten lang bei 47° in $^1/_8$-Ringerlösung digeriert, wodurch sie trüb und steif wurden.

	Muskel a	Muskel b
Gewicht vor der Koagulation:	0,306 g	0,324 g
„ nach „ „ :	0,283 g	0,304 g

Darauf: Muskel a in $^1/_8$-Ringerlösung, Muskel b in $^1/_{16}$-Ringerlösung bei gewöhnlicher Temperatur.

Nach 5stündigem Liegen in dieser Lösung wog:

Muskel a	Muskel b
0,253 g	0,257 g
d. h. 10,6% Abnahme.	d. h. 15,1% Abnahme.

In der verdünnten Lösung findet also keine Wasseraufnahme statt (Muskel b), sondern sogar eine noch größere Wasserabgabe wie in konzentrierterer Lösung; die osmotischen Funktionen sind also zerstört. (Ein Kontrollversuch zeigte, daß ein frischer Muskel in $^m/_{16}$-Ringerlösung in $1^1/_4$ Stunde 22% Wasser aufnahm.)

Auch eine osmotische Schrumpfung in hypertonischer Lösung war bei einem koagulierten Muskel experimentell nicht zu konstatieren. Hiernach scheint das Unerregbarmachen eines Muskels durch Wärme und durch typische Gifte (Säuren) auf wesentlich verschiedenen Vorgängen zu beruhen, da im ersten Falle die osmotischen Funktionen sofort verschwinden, im letzten Falle dagegen noch lange erhalten bleiben.

Es war nun noch von Interesse, zu prüfen, inwieweit der koagulierte Muskel die typisch kolloidalen Quellungserscheinungen zeigt (d. h. diejenigen, die man auch an Gelatineplättchen beobachtet).

Wasseraufnahme zweier bei 47° koagulierten Gastrocnemii desselben Frosches.

	Muskel a in $^1/_4$-NaCl + $^1/_{1000}$-HCl %	Muskel b in $^1/_8$-NaCl + $^1/_{1000}$-HCl %
Nach 1 Std.	− 2,1	+ 0,5
„ $2^1/_2$ „	− 10,0	+ 2,2
„ 6 „	− 10,0	+ 2,0
„ 23 „	− 9,5	+ 11,8
„ 30 „	− 6,5	+ 19,5

Diese Zahlen sind innerhalb der Fehler, die durch Verschiedenheit des physiologischen Materials bedingt sind, iden-

tisch mit meinen früheren Versuchen[1]), betreffend Wasseraufnahme nicht koagulierter Muskeln in den gleichen Lösungen. Dies ist zu erwarten, da die osmotischen Eigenschaften des Muskels speziell bei NaCl—HCl-Mischungen nicht zutage treten können, wie ich in meiner früheren Arbeit begründet habe. Die entquellende Wirkung der höheren NaCl-Konzentration ist somit bei beiden Versuchsreihen durch kolloidale Vorgänge bedingt.

Dagegen lassen sich in Na_2SO_4—H_2SO_4-Mischungen, wie früher ausgeführt, die osmotischen Quellungserscheinungen getrennt erkennen, z. B. in 0,05 m-Na_2SO_4 + 0,001 n-H_2SO_4 an einer osmotischen Wasseraufnahme, auf die eine kolloidale Wasseraufnahme zeitlich folgt. Beim koagulierten Muskel müßte sofort eine Wasserabgabe durch kolloidale Vorgänge beobachtet werden. Dies ist auch der Fall, wie die folgenden Zahlen zeigen.

Gewichtsveränderung eines koagulierten Muskels.

	In $^1/_{20}$-Na_2SO_4 + $^1/_{1000}$-H_2SO_4 %
Nach 1 Std.	− 3,4
„ $2^1/_2$ „	− 3,4
„ 6 „	− 14,9
„ 23 „	− 17,0
„ 30 „	− 17,4

P. S. Mehr beiläufig möchte ich schließlich noch folgende Daten mitteilen, die zeigen, daß auch in stark saurer Lösung Zucker eine vorübergehende Entschwellung eines frischen Muskels hervorrufen kann. Ein frischer Gastrocnemius wurde in eine Lösung von $^m/_1$-Traubenzucker + $^n/_{1000}$-HCl gebracht. Gewichtsveränderung:

nach 1 Std.	nach $3^1/_2$ Std.	nach 6 Std.
— 7,6 %	+ 20 %	+ 60 %

[1]) Zum Vergleich führe ich hier nochmals die beim lebenden Muskel erhaltenen Gewichtsänderungen an:

$^n/_{1000}$-HCl.

Nach	1	3	6	23	29	47 Std.
$^m/_8$-NaCl	+ 1,0	+ 6,1	+ 9,3	+ 13,6	+ 16,3	+ 19,2
$^m/_4$-NaCl	− 5,0	− 7,7	− 7,9	− 5,9	− 6,8	− 7,7

Sollte es möglich sein, diese Erscheinungen anders als durch osmotische Vorgänge zu erklären?[1])

Zusammenfassung.

1. Gelöste Proteine beeinflussen den Wasseraustausch von Muskel und umgebender Lösung nicht in deutlich erkennbarer Weise.

2. Wird ein Muskel durch Säure unerregbar gemacht, so können osmotische Funktionen noch sehr lange nach dem Eintreten der Unerregbarkeit nachgewiesen werden (s. Diagramm). Wird ein Muskel durch Koagulation unerregbar gemacht, so verschwinden die osmotischen Eigenschaften.

---

[1]) Zur Erläuterung dieser Bemerkung muß ich noch hinzufügen, daß Martin H. Fischer in einer großen Anzahl von Publikationen (besonders in der Kolloidchem. Zeitschr.) neuerdings behauptet, daß osmotische Vorgänge für den Wasseraustausch des Gewebes keine Rolle spielen.

Zur Frage nach der kolloidchemischen Analyse des Spezifizitätsproblems.

Von

Wolfgang Ostwald.

(Eingegangen am 14. Dezember 1912.)

In einer interessanten Arbeit haben vor kurzem L. Michaelis und H. Davidsohn[1]) gezeigt, daß die Fällungsreaktionen einiger Präcipitine und Agglutinine fast unabhängig sind von der Wasserstoffionenkonzentration, so daß m. a. W. „die spezifische Fällung von der elektrischen Ladung der beiden Komponenten in weitem Maße unabhängig ist". Sie kommen zu dem Schluß, daß daher „die spezifische Affinität eine ganz besondere, rein chemische Ursache hat und daß die allgemeine Kolloidchemie zur Aufklärung der Spezifität nichts beitragen kann".

Der Verfasser erlaubt sich als stark biologisch interessierter Kolloidchemiker dieser Folgerung nachdrücklichst zu widersprechen. Die Untersuchungen der genannten Forscher zeigen nichts weniger, aber auch nichts mehr, als daß die auf rein elektrischen resp. elektrochemischen Neutralitätsprozessen beruhenden Koagulationsphänomene nicht zur Erklärung des Spezifizitätsproblems herangezogen werden können, zum wenigsten nicht in den von L. Michaelis und H. Davidsohn untersuchten Fällen. Hierin stimmt der Verfasser ihnen durchaus zu. Er hat gelegentlich selbst in öffentlichen Diskussionen (z. B. bei den Erörterungen der kolloidchemischen Untersuchungen von P. Schmidt über die Wassermannsche Reaktion) darauf hingewiesen, daß ihm die Deutung biologischer Fällungsreaktionen von rein oder auch nur vorwiegend elektrochemischen Gesichtspunkten aus ganz besonders unwahrscheinlich erscheint. Schon die bekannten mehr oder

---

1) L. Michaelis und H. Davidsohn, diese Zeitschr. **47**, 59, 1912.

weniger negativen Resultate über den Ladungssinn von Toxinen und Antitoxinen sprechen stark für das Zurücktreten der Rolle der elektrischen Ladung bei derartigen Vorgängen. Ganz und gar nicht einverstanden kann sich aber der Verfasser mit der Folgerung erklären, daß darum, weil elektrische Faktoren nicht als maßgebend erwiesen worden sind, kolloidchemische Prozesse hier überhaupt nicht mehr zur Erklärung herangezogen werden dürften.

Diese Schlußfolgerung basiert nämlich auf der Annahme, daß es überhaupt nur elektrische Koagulationsvorgänge in kolloiden Systemen gäbe, oder daß mit anderen Worten die elektrischen resp. elektrochemischen Erscheinungen die einzigen oder fundamentalsten Prinzipien der Kolloidchemie wären. In der Tat meinen die genannten Autoren, daß „die gegensätzliche Ladung zweier Kolloide geradezu als Ursache für ihre gegenseitige Fällung angesehen werden kann“. Dies ist nun ein völlig unbewiesener Satz der genannten Forscher, der sich durchaus nicht im Einklang mit den Resultaten der allgemeinen Kolloidchemie befindet. Im Gegenteil ist eine ganze Anzahl von Koagulationsprinzipien nicht elektrischer Natur bekannt; es sei erinnert an die Koagulation durch Neutralsalze, Nichtelektrolyte[1]), an die Koagulationen im Gefolge von „mechanischer“ Adsorption, z. B. an den Oberflächen nicht mischbarer Flüssigkeiten oder Gasblasen usw. Aber auch die gegenseitige Fällung z. B. infolge Adsorption von Kolloiden hat durchaus nicht stets, wie L. Michaelis und H. Davidsohn meinen, eine entgegengesetzte Ladung zur Voraussetzung. So fällt z. B. das saure Tannin Gelatine sehr viel besser in saurer als in alkalischer Lösung; die weitgehende Adsorptnatur dieser Verbindung ist von H. Trunkel in dieser Zeitschrift erwiesen worden. Und ebenfalls sättigen sich bekanntlich viele Toxine und Antitoxine adsorptiv unter Fällung, wie aus Untersuchungen hervorgeht, an denen L. Michaelis sich selbst beteiligt hat, obschon sich diese Komponenten nicht in elektrochemischem Gegensatz befinden. Sodann aber sei mit Nachdruck hervorgehoben, daß z. B. selbst bei den Fällungen einfacher suspensoider Kolloide, wie z. B. bei

---

[1]) Die Tatsache, daß H- und OH-Ionengehalt auch hier bestimmte Werte haben müssen, damit der Vorgang vollständig eintritt, gibt nur eine Reaktionsbedingung, nicht aber die Hauptvariable des Vorganges an.

Goldsolen, die elektrische Ladung ganz und gar nicht stets eindeutig Stabilität und Fällung bestimmt. Denn nach Versuchen von Burton, Svedberg u. a. kann man z. B. durch geeigneten Zusatz verschieden konzentrierter Elektrolytlösungen ein Goldsol neutralisieren und sogar umladen, ohne daß es ausfällt. Der Verfasser hat seit Jahren immer wieder zu betonen versucht, daß es unmöglich ist, alle Koagulationsvorgänge nur auf ein Prinzip, z. B. auf das elektrische, zurückzuführen. Es besteht kein Zweifel darüber, daß es mehrere oder gar viele koordinierte Koagulationsprinzipien gibt, und jede Vorstellung, die sich eingehender mit den Einzelstadien des Koagulations- oder Kondensationsvorganges beschäftigt, wird zugeben müssen, daß die Hauptvariablen, wie z. B. die Oberflächenspannung zwischen disperser Phase und Dispersionsmittel nicht nur mit der elektrischen Ladung, sondern auch mit der chemischen Zusammensetzung, der Temperatur, dem Dispersitätsgrad, dem Solvatationsgrad usw. variieren kann.

Fällt die Prämisse, daß alle Koagulationsprozesse, speziell die gegenseitigen Koagulationen disperser Phasen, nur elektrischer Natur sind — und der Verfasser glaubt nicht, daß die genannten Forscher es unternehmen werden, die ausschließliche Gültigkeit nur elektrischer Koagulationsprinzipien in kolloiden Systemen nachweisen zu wollen —, so ist natürlich auch die Folgerung hinfällig, daß „die allgemeine Kolloidchemie zur Aufklärung der Spezifizität nichts beitragen kann". Denn daraus, daß es mit dem elektrischen Prinzip „nicht geht", folgt natürlich noch lange nicht, daß es auch mit anderen kolloidchemischen Prinzipien ebensowenig „gehen" wird. Solche andere Variabeln sind, wie auch die zitierten Forscher teilweise selbst angeben, der Dispersitätsgrad, ferner aber auch, und vermutlich nicht zum wenigsten, der Hydratationsgrad der Kolloidkomponenten usw. Der Verfasser beabsichtigt nicht, hier näher zu entwickeln, auf welche Weise z. B. er sich kolloidchemisch die Spezifizitätsbedingungen biologischer Fällungen vorstellt. Es sei nur der Hinweis gestattet, daß durchaus auch der Dispersitätsgrad z. B. „abgestimmt" sein kann auf eine Koagulation etwa durch ein anderes Kolloid, ebenso wie z. B. der elektrische Ladungssinn. Neuere Untersuchungen an definierten Systemen, z. B. an Schwefelsolen, haben in Übereinstimmung mit früheren

theoretischen Folgerungen des Verfassers gezeigt, daß u. a. die Elektrolytkoagulation deutlich abhängig ist vom Dispersitätsgrad; die kleinste fällende Konzentration ist merklich größer bei hoch dispersen Solen als bei grob dispersen. Auch J. Traube hat bekanntlich in dieser Zeitschrift schon ähnliche Ausblicke auf „Resonanzerscheinungen" kolloidchemischer Art gegeben, wenn schon der Verfasser in manchen Einzelheiten gerade diesen Ausführungen nicht völlig zuzustimmen vermag, und noch früher hat K. Landsteiner verwandte Anschauungen entwickelt. Es ist durchaus wahrscheinlich, nicht nur möglich, daß auch die gegenseitige Fällung von Kolloiden variieren wird mit dem Dispersitäts- und Hydratationsgrade der Komponenten, und diesbezügliche Versuche mit leichter definierbaren anorganischen Kolloiden wären von großem Interesse für das vorliegende Problem. Die kolloidchemische Analyse von Immunkörpern befindet sich ja noch in den Anfängen; wie viele dialytische, ultramikroskopische, viscosimetrische, stalagmometrische, polarimetrische usw. Untersuchungen, namentlich systematischen Charakters, fehlen noch, ehe wir sagen können, daß die Variationen des Kolloidzustandes dieser Systeme ohne Einfluß auf ihre Reaktionen sind!

L. Michaelis und H. Davidsohn meinen, daß die Charakterisierung mancher Immunreaktionen als Kolloidphänomene „recht banal" wäre (darum nämlich, weil das resp. ein elektrisches Koagulationsprinzip hier versagt). Dem Verfasser scheint dieser Vorwurf viel eher für das Verfahren zu passen, das alle physikalisch-chemischen Erscheinungen, die man sonst im Augenblick nicht zu analysieren vermag, auf „chemische" Unterschiede zurückführt. Es scheint fast, als ob diese Methodik, alle bisher unbekannten Verschiedenheiten auf Konstitutionsunterschiede zu schieben, zu einer förmlichen Sitte wird. Man nennt zwei verschieden gefärbte Stoffe, bei denen zuweilen auch nicht die geringsten chemischen Unterschiede nachgewiesen werden können, „Chromoisomere"; Tannin, das in höher dispersem Zustande z. B. als Dialysat weniger stark optisch aktiv ist als in gröber dispersem Zustand, wird als ein Gemisch „chemisch verschiedener Tannine" bezeichnet[1]) usw.

[1]) Das sich sofort anbietende Wort „Polarisationsisomerie" hat der Verfasser allerdings bisher noch nicht in der Literatur gefunden.

Der Verfasser kann in einer derartigen Zurückführung auf „chemische“ Differenzen mit dem besten Willen nichts mehr als eine einfache Umnennung der Erscheinung, nichts mehr als ein Wort erblicken. Er bittet die genannten Forscher, ihm auch nur einen einzigen begrifflichen Fortschritt namhaft zu machen, der mit der Bezeichnung der Spezifizität als einer „chemischen“ Erscheinung gewonnen wird. Nur weil anscheinend physikalisch-chemische, speziell kolloidchemische Gesichtspunkte versagen, nur darum bezeichnen die Autoren die Erscheinungen als „chemisch“. Der Begriff des „Chemischen“ hat in diesem Falle doch ausschließlich eine negative Begründung, aber nicht den geringsten positiven Inhalt in bezug z. B. auf Hinweise auf einen neuen, erfolgreicheren Gesichtspunkt zur Analyse der Vorgänge. „Die tatsächliche chemische Konstitution der Immunkörper usw. ist bekanntlich derartig kompliziert, daß man ihr ruhig auch noch diese Verschiedenheiten zuschreiben kann“: — dieser Standpunkt erscheint dem Verfasser gerade als das Gegenteil des zum Fortschritt führenden. Die kolloidchemischen Eigenschaften dieser Systeme sind doch darum so besonders interessant und wichtig, weil man möglicherweise wenigstens einen Teil des Erscheinungskomplexes, zu dem vielleicht auch die spezifischen Fällungsreaktionen gehören, herauslösen kann mit den neuen Methoden der Kolloidchemie, weil die letztere Wissenschaft in der Tat neue Angriffspunkte und Arbeitshypothesen liefert, da, wo bisher die rein chemische Betrachtungsweise nicht oder richtiger nur sehr langsam vorwärtsgekommen ist. Freilich darf man sich nicht nur auf ein einziges der vielen Prinzipien beschränken, die den Kolloiderscheinungen zugrunde liegen. Die Kolloidchemie ist selbst noch jung, aber sie enthält auch schon heute viel mehr als ausschließlich elektrische Gesetzmäßigkeiten und Gesichtspunkte.

Es erscheint dem Verfasser nicht angemessen, vor einer weiteren Anwendung der Kolloidchemie auf das Spezifizitätsproblem gleichsam zu warnen, wenn bisher nur ein einziges kolloidchemisches Prinzip unter vielen auf seinen Geltungsbereich in diesem Gebiete untersucht worden ist.

Über die Ursachen des Wachstums der Pflanzen.

I. Mitteilung.

Von

G. A. Borowikow.

(Aus dem Botanischen Institut der Universität Odessa.)

(Eingegangen am 15. Dezember 1912.)

Mit 3 Figuren im Text.

Im Wachstumsprozeß einer jeden Zelle sowie eines ganzen Organismus unterscheidet man, wie bekannt, zwei Stadien: 1. Das Stadium der Materialanhäufung und 2. das Stadium der Streckung. Meine vorliegende Untersuchung beschäftigt sich mit dieser letzteren Streckungsphase bei Pflanzenkeimlingen. Der Wassereintritt in die Zelle, der die Streckung herbeiführt, wird, wie bekannt, durch den osmotischen Druck des Zellsaftes und durch die Dehnung der Zellmembran erklärt.

Aber diese Theorie des osmotischen Druckes ist nicht ausreichend, um eine Reihe von Ausnahmen zu erklären, die sich beim Stadium der Streckungs- und Wachstumerscheinungen ergeben. So wurde schon öfters auf diejenige Tatsache hingewiesen, daß die Geschwindigkeit des Wachstums noch lange nicht immer in Beziehung steht mit der Größe des osmotischen Druckes, daß ein gedeihliches Wachstum nicht stets von einem erhöhten osmotischen Druck begleitet wird. Diejenige Sachlage, daß ein Organismus in osmotisch gleichen Lösungen ungleiche Mengen Wasser aufnimmt, wie das Gegenteil von diesem von der Theorie des osmotischen Druckes verlangt wird, und auch eine Reihe anderer Angaben, die hier übergangen werden sollen, verursachten, daß in der letzteren Zeit einige Forscher

die Ansicht äußerten, daß die Ursachen des Wachstums nicht allein dem osmotischen Drucke des Zellsaftes zuzuschreiben sind. Als entschiedenster Anhänger dieser Ansicht gilt gegenwärtig M. Fischer[1]).

Die Untersuchungen von Hofmeister, Ostwald, Pauli, Fischer u. a. ergaben, daß die Quellungsgrade der Kolloide (und innere Reibung) in Gegenwart von osmotisch gleichen Lösungen verschiedener Körper verschieden sind. Die Kolloide, wie Gelatine, Fibrin, quellen, wie dies aus den Untersuchungen von M. Fischer folgt, in Säuren stärker als in Wasser auf. Das Quellungsmaximum hängt von der summarischen Wirkung der beiden Ionen ab, und die Anionen der Säuren besitzen nicht die gleiche hemmende Eigenschaft. Nach ihrer Fähigkeit[1]), den Quellungsgrad der Gelatine oder des Fibrins zu erhöhen, kann man die Säuren in der folgenden Reihe anordnen, wobei die Säure, die die größte Quellung verursacht, an erster Stelle steht:

Salzsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Schwefelsäure und Borsäure.

Auch die Alkalien vergrößern den Quellungsgrad der Kolloide und sogar intensiver als die Säuren, und desgleichen bewirken auch verschiedene Kationen eine ungleiche hemmende Wirkung.

Nach ihrer Fähigkeit[1]), den Quellungsgrad der Gelatine zu erhöhen, kann man die Laugen in der folgenden Reihe anordnen; in dieser Reihe stehen die Laugen, die die größte Quellung verursachen, an erster Stelle:

Kaliumhydroxyd, Natriumhydroxyd, Calciumhydroxyd, Ammoniumhydroxyd.

Der Quellungsgrad eines Kolloides hängt von der Konzentration des Elektrolyten ab. Bei Vergrößerung der Konzentration des letzteren vergrößert er sich, steigt bis zu einem gewissen Wert und fällt sodann bei weiterer Konzentrationserhöhung, die für verschiedene Stoffe ungleich ist.

Der Salzzusatz zu Säuren oder Alkalien erniedrigt den Quellungsgrad des Kolloides, und die hemmende Salzwirkung ist um so größer, je höher die Konzentration des letzteren ist.

---

[1]) M. Fischer, Das Ödem. Dresden 1910.

Die Wirkung eines jeden Salzes ist, wenigstens zum größten Teile, aus der Summe der Wirkungen der das Salz bildenden Ionen zusammengesetzt. Dasjenige Ion, das den Quellungsgrad, den das Fibrin in der Lösung einer Säure oder einer Lauge aufweist, am wenigsten herabzusetzen vermag, steht an erster Stelle:

Anionen: Chlorid, Bromid, Nitrat, Sulfocyanat, Jodid, Acetat, Sulfat, Tartrat, Citrat.

Kationen: Kalium, Natrium, Ammonium, Magnesium, Calcium, Barium, Strontium, Kupfer, Eisen.

Der Zusatz von Nichtelektrolyten zur Lösung eines Alkalis oder Säure beeinträchtigt den Quellungsgrad eines Kolloids nicht in so hohem Maße. Beim Studium des Wassereintrittes in den Muskel und das Auge, in Gegenwart von verschiedenen Körpern, wurde von M. Fischer die wunderliche Analogie mit der Kolloidquellung beobachtet.

Eine jede Bedingung, die eine Kolloidquellung begünstigt, befördert auch eine bessere Wasseraufnahme von seiten der lebenden Gewebe, und andererseits hemmen auch die Bedingungen, die eine Kolloidquellung stören, den Wassereintritt in das lebende Gewebe. M. Fischer hat eine Reihe von Anionen und Kationen aufgestellt, die fast mit derjenigen übereinstimmt, die von ihm für die toten Kolloide angegeben worden ist. Den auftretenden Ausnahmen kann natürlich keine besondere Bedeutung zugeschrieben werden, weil eine Zelle ja aus einem Gemenge sehr verschiedener Kolloide besteht. Daß die Menge der Wasserzufuhr zum Gewebe nicht in direkter Beziehung zum osmotischen Drucke steht, sondern in erster Linie von der Natur der Ionen des Elektrolyten abhängt, wurde schon vor Fischer durch eine große Zahl von Untersuchungen anderer Autoren festgestellt, besonders von Loeb und seinen Schülern. Diese letztere Tatsache brachte Fischer zu der Ansicht, daß der Wassereintritt in das Gewebe unter normalen Bedingungen nicht in Abhängigkeit von der Größe des osmotischen Druckes des Zellsaftes steht, sondern von der Quellung der Kolloide der Zelle abhängt. Die Tatsache, daß das lebende Gewebe in osmotisch gleichen Lösungen verschiedener Stoffe ungleiche Mengen Wasser aufnimmt, und daß ein jedes Ion eine fast momentane Wirkung

auf die quantitative Wasseraufnahme resp. -abgabe ausübt, macht nach der Ansicht von Fischer die Frage über die Existenz einer sogenannten semipermeablen Plasmahaut in der Zelle problematisch, und er ist deshalb geneigt, die Erscheinung der Plasmolyse durch die Wasserabgabe von seiten eines Kolloides zu erklären, wie das bei aufgequollener Gelatine oder Fibrin zu beobachten ist, wenn man zu der Säure- oder Alkalilösung, in der sich diese Kolloide befinden, eine Salzlösung hinzufügt. Auf Grund obiger Tatsachen halten es Fischer und andere Forscher für möglich, die Wachstumserscheinung nicht durch osmotische Eigenschaften der Zelle zu erklären, sondern als durch die Quellung der in ihr enthaltender Kolloide hervorgerufen; in Abhängigkeit von solchen Faktoren soll überhaupt das Wachsen der Pflanzen sich vollziehen.

Über das letztere Problem ist in der botanischen Literatur ein enorm großes faktisches Material zusammengetragen worden, aber für unsere Zwecke ist das letztere wenig tauglich, da es sich in der überwiegenden Mehrzahl von Fällen über die nährende Wirkung der Salze und über das allgemeine Gedeihen des pflanzlichen Organismus handelt; bei dauernder Einwirkung von Lösungen verschiedener Körper auf die Pflanze muß die Untersuchungsmethodik für unsere Zwecke jedoch zum Studium der Frage über die salzartigen Körper als Wachstumsreizmittel eine andere sein.

Bei geringer Konzentration eines fremden Körpers in der Zelle kann der letztere sogar in erheblicher Weise das Wachstum befördern, aber bei erhöhter Konzentration in der Zelle kann dieser Körper nicht nur das Wachstum hemmen, sondern auch den Organismus töten. So geschieht es beispielsweise bei den Säuren. In den Untersuchungen von Prof. Nabokich[1]), wo Keimlingsabschnitte einer dauernden Einwirkung von Säurelösungen ausgesetzt werden, hemmen die letzteren das Wachstum, oder sie töten die Keimlinge sogar. Verfolgt man aber das Wachstum der Keimlinge während kürzerer Zeitabschnitte, so zeigt es sich, daß die Säuren umgekehrt sehr stark das Wachstum beschleunigen. Außerdem ist die Methode, nach welcher die Bedeutung eines gegebenen

[1]) Prof. Dr. Nabokich, Über die Wachstumsreize. Beihefte z. Botan. Centralbl. 26, 1910.

Körpers für den Wachstumsprozeß ermittelt wird, mit Hilfe von Messungen des Zuwachses ohne Rücksicht auf die Zeitabschnitte, innerhalb der dieser Zuwachs geschieht, unsicher auch dadurch, daß uns die Möglichkeit abgeht zu beurteilen, mit welcher Geschwindigkeit der Wachstumsprozeß unter verschiedenen äußeren Bedingungen erfolgt, und überhaupt eine klare Vorstellung über den Wirkungscharakter eines gegebenen Körpers zu erhalten.

Ausgehend von diesen Erwägungen, habe ich mich entschlossen, die Bedeutung der chemischen Energie für den Wachstumsprozeß zu studieren.

Meine Untersuchungsmethode ist fast dieselbe, die von Prof. Nabokich angewandt wurde[1]).

Zu den Untersuchungen dienten Glaszylinder von 1100 bis 1200 ccm Inhalt. In die letzteren wurden für jede 25 Keimlinge je 1000 ccm der zu untersuchenden Lösung hineingegeben. Die zugehörigen Chemikalien wurden von der Firma „Kahlbaum“ bezogen, und die Qualität des Wassers wurde besonders geprüft. Über den Lösungen, die letzteren nicht berührend, wurden paraffinierte Zinksiebe angebracht, und in die Öffnungen der letzteren Glasröhren gestellt, auf deren oberen Enden Kautschukringe aufgesetzt waren.

Dank dieser Ringe hingen die Röhren in den Lösungen ganz vertikal. Die Röhren hatten seitliche Öffnungen zur Erleichterung des Diffusionsprozesses. In diese Röhren wurden Abschnitte der Keimlinge von Helianthus eingeführt.

Zu den Versuchen dienten nur 6tägige Keimlinge von Helianthus annuus, die ursprünglich von gleicher Länge und Dicke waren. Die Keimlinge wurden in den Zeiträumen von 3, 6, 10, 12 und noch mehr Stunden vom Beginn des Versuches gemessen. Zur Messung wurde das Röhrchen aus der Lösung herausgeholt, und es wurde ein Lineal mit aufgetragenen Millimeterteilungen angelegt. Die Messungen wurden mit einer Genauigkeit bis zu 0,5 mm ausgeführt. Zu diesem Zwecke wurden die Keimlinge nicht aus dem Röhrchen herausgenommen und nach der Messung wieder in die Lösung hineingetaucht; sie waren so für weitere Messungen geeignet.

---

[1]) Prof. Dr. Nabokich, Über die Wachstumsreize. Beihefte z. Botan. Centralbl. 26, 1910.

Als Kontrollmaterial dienten ebensolche Keimlinge, die sich aber in destilliertem Wasser befanden; von den letzteren wurden 2 Portionen angewandt. Nur solche Versuche wurden als zuverlässig betrachtet, wo die Differenz in den Kontrollportionen nicht mehr als 10 % betrug; gewöhnlich war die Differenz weniger als 3 bis 6 %. Gegenwärtig, obgleich die Arbeit noch fortgesetzt wird, hat sich schon genügend Material angehäuft, um einige Schlüsse ziehen zu können.

Versuche mit Säuren.

Zur Untersuchung der Einwirkung von Säuren auf die Wachstumsgeschwindigkeit wurden von uns die folgenden Säuren untersucht: Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure und Borsäure, und dabei ergab es sich, daß sämtliche Säuren in beträchtlichem Grade die Wachstumsgeschwindigkeit befördern. Die Größe der Beschleunigung hängt nicht nur von der Natur der Säure ab, sondern auch von der Konzentration der letzteren, was genügend einleuchtend wird aus folgenden Versuchen.

Tabelle I.

Lösung	Zuwachs in mm und %					
	Während der ersten 3 Stunden	Das Mittel während 1 Stunde	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 3 Stunden	Das Mittel während 1 Stunde	Prozente zu Wasser
H_2O	120	40	**100**	96	32	**80**
0,001 n-HCl . . .	180	60	**150**	73	24	**60**
0,001 n-H_2SO_4 . .	154	51	**127**	36	12	**30**
0,0005 n-H_2SO_4 . .	141	47	**117**	101	34	**85**
0,001 n-$HC_2O_2H_3$.	140	47	**117**	87	29	**72**
0,0005 n-$HC_2O_2H_3$	132	44	**110**	112	37	**92**

Hieraus kann der Schluß gezogen werden, daß der Wachstumsprozeß in der ersten Zeit um so besser verläuft, je höher die Konzentration ist, aber nur bis zu einer gewissen Grenze. Bei weiterer Erhöhung der letzteren erniedrigt sich die Wachstumsgeschwindigkeit, was genügend aus umstehenden Versuchen hervorgeht.

Diese Regel findet ihre Bestätigung auch an anderen von mir untersuchten Säuren. Wie aus den angeführten Beispielen, so folgt auch aus dem schon vorhandenen faktischen Material, daß beim Berühren der Keimlinge mit Säurelösungen und auch mit Wasser die Wachstumsgeschwindigkeit in den ersten 3 bis 4 Stunden am größten ist und sodann sich vermindert; dabei zeigt es sich, daß die Kurve der Wachstumsgeschwindigkeit desto schneller fällt, je höher die Konzentration ist.

Tabelle II.

Lösung	Zuwachs in mm und %					
	Während der ersten 3 Stunden	Das Mittel während 1 Stunde	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 4 Stunden	Das Mittel während 1 Stunde	Prozente zu Wasser
0,02 n-$HC_2O_2H_3$ . .	81	27	71		Absterben	
0,01 n-$HC_2O_2H_3$.	120	40	105	137	34	89
0,002 n-$HC_2O_2H_3$.	150	50	131	146	36	95
0,001 n-$HC_2O_2H_3$.	146	49	129	135	44	116
0,0002 n-$HC_2O_2H_3$.	141	47	124			
0,001 n-HCl . . .	174	58	158		Absterben	
H_2O	114	38	100	104	26	68

Das letztere kann abhängig sein sowohl von den Koagulationsprozessen, die von der Säureansammlung herrühren, als auch von der Quellungsverminderung der Kolloide in der Zelle, die durch dieselbe Ursache hervorgerufen wurde, wenn nur der Wachstumsprozeß von der Kolloidquellung abhängt, und die Säurekonzentration in der Zelle schon höher als die optimale ist, bei der die Kolloide am besten aufquellen.

Die Versuche zur Aufklärung der Rolle der Anionen werden dadurch kompliziert, da ich es für richtig halte, die Versuche nur von einer Serie unter sich zu vergleichen, d. h. nur die, bei der Keimlinge von derselben Pflanzung angewandt wurden. Schwankungen in der Temperatur, Feuchtigkeit und Wachstumsalter können nicht ohne Wirkung auf die Beziehung der Keimlinge zu den Säuren sein; 2 Versuche, die unter analogen Bedingungen angestellt wurden, aber mit Keimlingen verschiedenen Wachstumsalters, gaben verschiedene Resultate, obgleich nicht in qualitativer, aber in quantitativer Hinsicht.

Versuche zu gleicher Zeit mit verschiedenen Säuren und verschiedener Konzentration anzustellen ist jedoch manchmal fast unmöglich. Aus diesem Grunde mußte ich zur Lösung der Frage über die Einwirkung der Säureanionen zu gleicher Zeit Versuche mit 2 oder 3 Säuren vornehmen. Die Wirkung der Säure auf die Keimlinge addiert sich aus der summarischen Einwirkung beider Ionen, was aus der ungleichen Wachstumsgeschwindigkeit der Keimlinge in osmotisch gleichen Lösungen folgt. Die Wirkung jedoch eines jeden Ions können wir nur durch Vergleichung der Wachstumsgeschwindigkeit der Keimlinge in solchen Lösungen bestimmen, wo die Konzentrationen des Wasserstoffions einander die gleichen sind. Nach ihrer Einwirkungskraft auf die Wachstumsgeschwindigkeit von Helianthus müssen die Säuren in folgende Reihe gruppiert werden: Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Borsäure.

Zum Beweise der Richtigkeit der letzteren Behauptung führe ich folgende Versuche an.

Tabelle III.

Lösung	Zuwachs in mm und %											
	Während der ersten 3 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 3 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 4 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 15 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser
H_2O	100	33	**100**	99	33	**100**	136	**34**	**103**	406	27	**82**
0,001 n-HCl . . .	198	66	**200**	68	23	70			Absterben			
0,0005 n-HCl . . .	180	60	**182**	124	41	**124**	104	26	**79**		Absterben	
0,0001 n-HCl . . .	162	54	**164**	105	35	**106**	124	31	**94**	380	25	**76**
0,000 05 n-HCl . .	153	51	**154**	78	26	79	124	31	**94**	363	24	**73**
0,0005 n-H_2SO_4 . .	167	56	**170**	72	24	**73**			Absterben			
0,000 25 n-H_2SO_4 .	142	47	**142**	121	40	**121**	69	17	**51**		Absterben	
0,000 05 n-H_2SO_4 .	122	41	**121**	96	32	97	134	33	**100**	365	24	**73**
0,000 025 n-H_2SO_4 .	118	39	**118**	99	33	**100**	137	**34**	**103**	408	27	**82**

Tabelle IV.

Lösung	Zuwachs in mm und %								
	Während der ersten 3 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 3 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 3 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser
H_2O	62	21	**100**	72	24	**113**	60	20	**95**
0,000 05 n-HCl	96	32	**152**	92	31	**148**	59	20	**95**
0,000 05 n-H_2SO_4	84	28	**133**	75	25	**119**	72	24	**113**
0,000 05 n-$HC_2O_2H_3$ . . .	68	23	**110**	89	30	**143**	75	25	**119**
0,000 05 n-HNO_3	75	25	**119**	87	29	**138**	74	25	**119**
0,000 05 n-HBO_3	59	20	**95**	90	30	**143**	46	15	**71**

Aus meinen Versuchen folgt, daß beide Ionen auf die Wachstumsgeschwindigkeit einwirken, und daß die Säureanionen in die folgende Reihe eingeteilt werden können, in der das das Wachstum weniger hemmende Ion an erster Stelle steht: Chlorid, Sulfat, Nitrat, Acetat, Borat.

Es ist schwer, irgendwelchen Unterschied zwischen Salpeter- und Essigsäure festzustellen, weil die beiden das Wachstum in fast gleichem Grade beschleunigen.

Wie ich schon früher betont habe, muß man, um über den Einflußeffekt eines gegebenen Körpers ein Urteil zu fällen, von den ersten Effekten ausgehen, da die Keimlinge später ihr Wachstum einstellen können und sogar absterben. Als Beweis dafür können sowohl die obenerwähnten Versuche als auch mein eigenes Material dienen. Die Keimlinge in

Wasser oder Borsäure können, wenn man den Versuch länger andauern läßt, erheblich länger sein als solche Keimlinge in Schwefel- oder Salzsäure. Die Sprosse können sogar absterben, aber dessenungeachtet müssen wir mit Recht behaupten, daß Schwefelsäure oder Salzsäure den Wachstumsprozeß mehr beschleunigen als Wasser oder Borsäure, weil eine weitere Hemmung des Wachstums oder der Tod der Keimlinge auf sekundären Prozessen basieren.

Versuche mit der Kombination Salz + Säure.

Der Salzzusatz zu der Säurelösung erniedrigt, wie bekannt, den Quellungsgrad des Kolloids. Dasselbe, wenn auch mit einigem Vorbehalt, kann man auch von der Wachstumsgeschwindigkeit sagen: die letztere vermindert sich in der Kombination Salz + Säure, so daß auch in dieser Hinsicht eine große Ähnlichkeit zwischen der Wachstumsgeschwindigkeit und dem Quellungsgrad der Kolloide zu konstatieren ist.

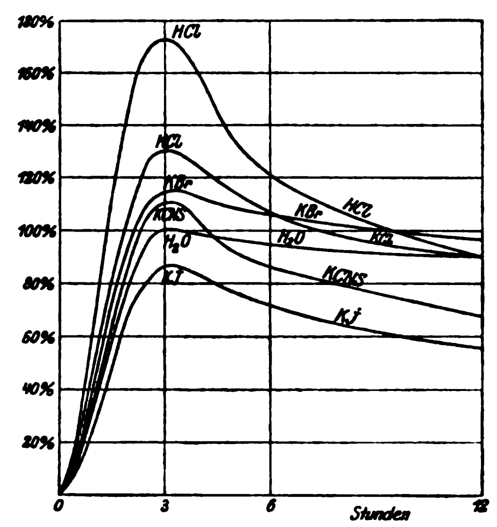


Fig. 1. Reihe der Anionen. Kombination HCl mit verschiedenen 0,01 n-K-Salzen.

Die Wachstumsgeschwindigkeit in der Kombination Salz + Säure hängt sowohl von der Quantität der Säure als auch von der des Salzes ab. Mit der Vermehrung der Salzkonzentration vermindert sich die Wachstumsgeschwindigkeit, aber bei schwachen Lösungen des Salzes vergrößert sich die Wachstumsgeschwindigkeit und kann sogar größer sein als in nur einer Säure. Indem wir in den Versuchen bei der Kombination Salz + Säure das eine Mal Salze mit gleichem Kation und verschiedenen Anionen anwenden, dann aber umgekehrt Salze mit gleichem Anion, aber mit verschiedenen Kationen, können wir sowohl die Rolle der Anionen als auch die der Kationen ermitteln.

Zum Zwecke der Aufklärung der Rolle derjenigen Anionen, die von mir bei den Versuchen mit Säuren nicht verwendet wurden, habe ich Versuche angestellt mit gleichzeitiger Einwirkung verschiedener Kaliumsalze auf die Keimlinge von Helianthus.

Einige von diesen Versuchen führe ich hier an (Tabelle V, VI, VII).

Tabelle V.

Lösung	Zuwachs in mm und %								
	Während der ersten 3 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 3 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 6 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser
H_2O	83	28	**100**	105	35	**125**	149	25	**89**
0,000 25 n-HCl	114	38	**136**	106	35	**125**	152	25	**89**
do. + 0,001 n-KCl	93	31	**111**	91	30	**107**	142	24	**86**
do. + 0,001 n-KBr	86	29	**103**	98	33	**118**	120	20	**70**
do. + 0,001 n-KNO_3	88	29	**108**	92	31	**111**	132	22	**78**
do. + 0,001 n-KCNS	73	24	**86**	88	29	**103**	121	20	**70**
do. + 0,001 n-KJ	76	25	**89**	83	28	**100**	116	19	**68**
do. + 0,0001 n-$KC_2H_3O_2$	76	25	**89**	76	25	**89**	118	19	**68**
do. + 0,0005 n-K_2SO_4	61	20	**70**	83	28	**100**	150	25	**89**

Tabelle VI.

Lösung	Zuwachs in mm und %								
	Während der ersten 3 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 3 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 6 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser
H_2O	86	27	**100**	51	17	**63**	147	24	**89**
0,0005 n-HCl	132	44	**163**	98	33	**122**	82	14	**52**
do. + 0,01 n-KCl	73	24	**89**	78	26	**96**	190	31	**115**
do. + 0,01 n-KBr	72	24	**89**	88	29	**107**	170	28	**104**
do. + 0,01 n-KCNS	61	20	**74**	63	21	**77**	150	25	**92**
do. + 0,01 n-KJ	58	19	**70**	47	16	**59**	44	7	**26**
do. + 0,01 n-$KC_2O_2H_3$	68	23	**85**	54	18	**67**	145	24	**89**
do. + 0,005 n-K_2CO_3	57	19	**70**	26	9	**33**	120	20	**74**
do. + 0,005 n-K_2SO_4	100	33	**122**	97	32	**118**	207	34	**126**

Sowohl aus diesen Versuchen als auch aus dem schon vorhandenen Material ist zu ersehen, daß verschiedene Anionen, ungeachtet dessen, daß sie in äquivalenten oder äquimolekularen Lösungen angewandt wurden, das Wachstum nicht in gleichem Maße hemmen. Bei

Tabelle VII.

Lösung	Zuwachs in mm und %								
	Während der ersten 3 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 3 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 6 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser
H_2O	103	34	**100**	78	26	**76**	149	25	**74**
0,00025 n-H_2SO_4	170	57	**168**	117	39	**115**	66	11	**32**
do. + 0,05 n-KCl	64	21	**62**	69	23	**68**	144	24	**71**
do. + 0,05 n-KBr	45	15	**44**	56	19	**56**	125	21	**62**
do. + 0,05 n-KCNS	42	14	**41**	48	16	**47**	80	15	**44**
do. + 0,05 n-K_2CO_3	40	13	**39**	44	15	**44**	96	16	**47**

einigen Anionen ist diese Eigenschaft in größerem Maße vorhanden als bei anderen.

Die Kurven der Fig. 1 zeigen, wie sich verschiedene Anionen nach der Größe ihrer Wirkung gruppieren.

Aus meinen Versuchen folgt, daß die Anionen, nach ihrer auf das Wachstum hemmenden Wirkung, in die folgende Reihe einzuordnen sind:

$$Cl < SO_3 < Br < NO_3 < C_2O_2H_3 < CNS < J.$$

Alles was von den Salzen mit verschiedenen Anionen gesagt wurde, betrifft auch die Salze mit verschiedenen Kationen und mit gleichem

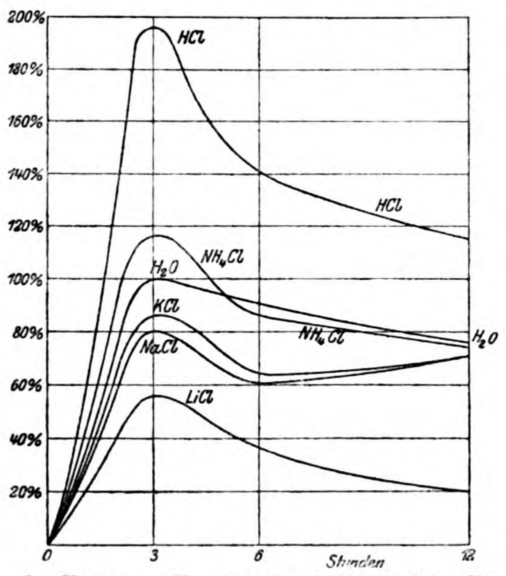


Fig. 2. Reihe der Kationen. Kombination HCl mit 0,1 n-Chloridlösungen.

Anion. Zu den Versuchen wurden von mir die Chloride der folgenden Metalle angewandt:

K, Na, Li, NH_4, Ca, Ba, Sr, Mg, Cu, Hg, Mn, Ni.

Wie auch früher bei den Versuchen mit den Anionen, tritt die hemmende Wirkung bei größerer oder geringerer Konzentration auf, bei deren Erniedrigung die Wachstumsgeschwindigkeit sogar größer wird als bei einer Säure.

Einige von meinen Versuchen führe ich hier an.

Tabelle VIII.

Lösung	Zuwachs in mm und %					
	Während der ersten 3 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 9 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser
H_2O	75	25	**100**	189	21	**84**
0,00025 n-HCl	101	34	**136**	212	24	**96**
do. + 0,05 n-KCl	68	23	**92**	173	19	**76**
do. + 0,05 n-NaCl	51	17	**68**	175	19	**76**
do. + 0,05 n-NH_4Cl	85	28	**112**	223	25	**100**
do. + 0,05 n-LiCl	61	20	**80**	113	13	**52**

Tabelle IX.

Lösung	Zuwachs in mm und %								
	Während der ersten 3 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 3 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 6 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser
H_2O	76	25	**100**	55	18	72	87	14	**56**
0,00025 n-HCl	100	33	**132**	83	28	112	127	21	**84**
do. + 0,025 n-$CaCl_2$	46	15	**60**	22	7	28	29	5	**20**
do. + 0,025 n-$SrCl_2$	53	18	**72**	16	5	20	45	7	**28**
do. + 0,025 n-$BaCl_2$	72	24	**96**	29	10	40	55	9	**36**
do. + 0,025 n-$MgCl_2$	56	19	**76**	42	14	56	94	16	**64**

Die Erhöhung der Säurekonzentration ruft eine Wachstumsbeschleunigung hervor, die Erhöhung der Salzkonzentrationen bewirkt dagegen eine Wachstumsverlangsamung.

Tabelle X.

Lösung	Zuwachs in mm und %								
	Während der ersten 3 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 3 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 6 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser
H_2O	83	28	**100**	56	19	**68**	92	15	**53**
0,0005 n-HCl	115	38	**136**	69	23	**82**	—	—	—
do. + 0,1 n-KCl	47	16	**57**	53	18	**64**	104	17	**61**
do. + 0,01 n-KCl	96	32	**114**	93	31	**111**	122	20	**71**
do. + 0,05 n-$CaCl_2$ . . .	36	12	**43**	26	9	**32**	18	3	**11**
do. + 0,005 n-$CaCl_2$ . . .	72	24	**86**	64	21	**75**	113	19	**68**
0,00005 n-HCl	86	29	**103**	60	20	**71**	104	17	**61**
do. + 0,1 n-KCl	37	12	**43**	42	14	**50**	93	15	**53**
do. + 0,01 n-KCl . . .	74	25	**89**	64	21	**75**	122	20	**71**
do. + 0,05 n-$CaCl_2$ . . .	36	12	**43**	20	7	**25**	22	4	**14**
do. + 0,005 n-$CaCl_2$ . .	54	18	**64**	49	16	**57**	94	16	**57**

Tabelle XI.

Lösung	Zuwachs in mm und %					
	Während der ersten 2 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 5 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser
H_2O	92	46	**100**	100	20	**44**
0,0005 n-$HC_2O_2H_3$	108	54	**117**	109	22	**48**
do. + 0,01 n-NaCl . .	102	51	**111**	173	35	**76**
do. + 0,005 n-NaCl .	120	60	**130**	170	30	**65**
do. + 0,01 n-$CaCl_2$.	61	30	**65**	81	16	**35**
do. + 0,005 n-$CaCl_2$.	92	46	**100**	106	21	**46**

Aus den angeführten Versuchen ist zu ersehen, welch eine große Bedeutung der Quantität des Körpers bei diesen Versuchen zukommt, weil ein und derselbe Körper in Abhängigkeit von seiner Quantität das Wachstum beschleunigen oder hemmen kann. Die Eigenschaft der Kationen, das Wachstum zu hemmen, ist verschieden bei verschiedenen Kationen.

Am größten wird sie bei den Schwermetallsalzen sein, den typischen Koagulatoren, sodann bei den Erdalkalisalzen, und am wenigsten

bei den Alkalien, von denen das Ammonium sich durch seine fördernde Wirkungsfähigkeit unterscheidet.

Tabelle XII.

Lösung	Zuwachs in mm und %								
	Während der ersten 3 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 3 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 6 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser
H_2O	77	26	100	42	14	54	79	13	50
0,00025 n-HCl	116	39	150	70	23	88	138	23	88
do. + 0,005 n-KCl . . .	102	34	131	67	22	85	126	21	81
do. + 0,005 n-NaCl . .	96	32	123	56	19	73	102	17	65
do. + 0,005 n-NH_4Cl . .	123	41	157	84	28	107	134	22	85
do. + 0,005 n-LiCl . . .	90	30	115	67	22	85	109	18	69
do. + 0,0025 n-$MgCl_2$.	80	27	104	57	19	73	119	20	75
do. + 0,0025 n-$BaCl_2$ . .	73	24	92	56	19	73	91	15	58
do. + 0,0025 n-$CaCl_2$ . .	84	28	107	44	15	58	82	15	58
do. + 0,0025 n-$SrCl_2$ . .	69	23	88	38	12	46	81	14	54

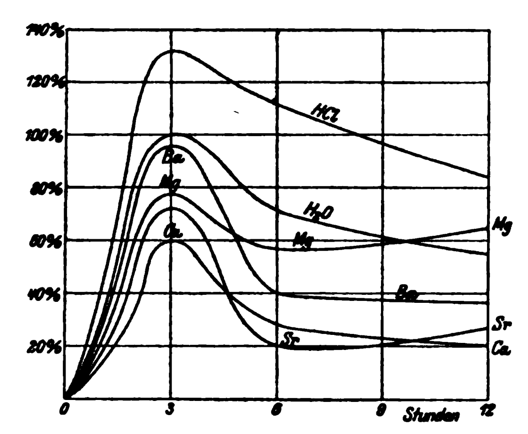


Fig. 3. Reihe der Kationen.
Kombination HCl mit 0,025 n-Chloridlösungen.

Um die verschiedene Wirkung der Kationen auschaulicher zu machen, gebe ich die Fig. 2 und 3.

Aus meinen Versuchen folgt, daß die Kationen nach ihrer das Wachstum hemmenden Wirkung in die folgende Reihe einzuordnen sind:

NH_4, < K, Na, < Li, < Mg, Ba, < Ca, Sr, < Cu, Hg.

Tabelle XIII.

Lösung	Zuwachs in mm und %								
	Während der ersten 3 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 3 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 4 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser
H_2O	93	31	**100**	69	23	**74**	105	26	**84**
0,00025 n-HCl	150	50	**161**	102	34	**110**	72	18	**58**
do. + 0,005 n-$HgCl_2$ . .	55	18	**59**	4	1	**3**			
do. + 0,005 n-$CuCl_2$ . .	45	15	**48**	3	1	**3**	Absterben		
do. + 0,0005 n-$HgCl_2$.	74	25	**81**	9	3	**10**			
do. + 0,0005 n-$CuCl_2$ . .	65	22	**71**	12	4	**13**	13	3	**10**
do. + 0,00005 n-$HgCl_2$.	92	31	**100**	51	17	**55**	Absterben		
do. + 0,00005 n-$CuCl_2$.	122	41	**132**	66	22	**70**	55	14	**45**
do. + 0,000005 n-$HgCl_2$.	135	45	**145**	94	31	**100**	69	15	**48**
do. + 0,000005 n-$CuCl_2$.	132	44	**142**	75	25	**81**	87	22	**71**

Versuche mit Alkalien.

Die Alkalien können sogar in höherem Grade als die Säuren den Quellungsgrad der Kolloide erhöhen, aber die Gegenwart von Salzen in den Alkalilösungen übt eine ebensolche Wirkung aus, wie ihre Gegenwart in den Säurelösungen. Beim Studium der Wachstumsgeschwindigkeit der Keimlinge in verschiedenen Alkalien arbeiten wir unbedingt mit einer Lösung, in der sich immer eine Kombination von Salz + Alkali findet, oder sogar nur ein Salz, da die CO_2, die sich in der Luft befindet und sich beim Atmen der Keimlinge entwickelt, mit den Alkalien Salze bildet. Obgleich es aus diesem Grunde augenscheinlich möglich ist, die Wachstumsbeschleunigung der Keimlinge in den Alkalilösungen zu konstatieren, ist diese Beschleunigung aber viel schwächer als in den Säuren. Im

Tabelle XIV.

Lösung	Zuwachs in mm und %											
	Während der ersten 3 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 3 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 4 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 4 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser
H_2O	74	25	**100**	61	20	**80**	63	16	**64**	209	15	**60**
0,0001 n-KOH . .	88	29	**116**	44	15	**60**	57	14	**56**	214	15	**60**
0,0005 n-KOH . .	76	25	**100**	34	11	**44**	57	14	**56**	216	16	**64**
0,001 n-KOH . . .	76	25	**100**	49	16	**64**	63	16	**64**	216	16	**64**
0,001 n-NH_4OH . .	82	27	**108**	48	16	**64**	40	10	**40**	245	17	**68**
0,0005 n-NH_4OH .	91	30	**120**	45	15	**60**	72	18	**72**	276	18	**72**

allgemeinen erhalten wir dasselbe Bild, das auch zu konstatieren ist bei der Einwirkung der Salze dieser Metalle auf die Keimlinge, ohne gleichzeitiger Anwesenheit von Säuren in der Lösung.

Tabelle XV.

Lösung	Zuwachs in mm und %											
	Während der ersten 3 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 3 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 5 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser	Während der folgenden 13 Std.	Das Mittel während 1 Std.	Prozente zu Wasser
H_2O	58	19	**100**	34	11	**58**	84	17	**89**	213	16	**85**
0,000 05 n-NH_4OH .	67	22	**116**	**47**	16	**85**	87	17	**89**	249	19	**100**
0,000 75 n-NH_4OH .	81	27	**143**	31	10	**53**	87	15	**79**	199	15	**79**
0,001 n-NH_4OH . .	71	24	**126**	40	13	**68**	85	17	**89**	185	14	**74**
0,005 n-NH_4OH . .	63	21	**111**	44	14	**74**	61	12	**63**	122	9	**47**
0,005 n-KOH . . .	57	19	**100**	46	15	**79**	79	16	**85**	188	14	**74**

Die hauptsächlichsten Schlüsse, die man aus dem vorhandenen faktischen Material ziehen kann, sind folgende.

Die Säuren besitzen die Eigenschaft, die Wachstumsgeschwindigkeit zu beschleunigen. Diese Eigenschaft resultiert aus der sich summierenden Einwirkung der beiden Säureionen. Die Stärke der Säurewirkung hängt nicht nur von der Konzentration des Wasserstoffions ab, sondern auch davon, in welchem Grade das andere Ion beschleunigend oder hemmend auf das Wachstum einwirkt. Sowohl nach ihrer Eigenschaft, das Wachstum zu beschleunigen, als auch hinsichtlich der Abhängigkeit dieses Prozesses von der Zeit und Konzentration der Säure können die Anionen in ebensolche Reihen eingeordnet werden, wie sie uns bei der Quellung der Kolloide (Hydratationsprozeß) bekannt sind, so daß in der Wirkung der Säuren auf das Wachstum und auf den Hydratationsprozeß eine völlige Analogie herrscht. Diese Analogie läßt sich auch weiter verfolgen, namentlich in den Versuchen bei der gleichzeitigen Einwirkung auf den Wachstumsprozeß von Säure und Salzlösung. Ebenso wie bei den Versuchen mit den toten Kolloiden, wo die Salze in bekannten Konzentrationen den Quellungsgrad der Kolloide erniedrigen, so vermindert sich in unseren Versuchen die Quantität des aufgenommenen Wassers, und damit auch die Geschwindigkeit des Wachstumsprozesses in Gegenwart von Salzen

in den Säurelösungen. Man kann auch ersehen, daß die Wachstumsbeschleunigung oder Verminderung nicht in Beziehung sowohl mit den osmotischen Eigenschaften der studierten Lösungen, als auch mit der Erniedrigung des osmotischen Druckes in der Zelle steht.

Abgesehen davon, daß mit der Erhöhung oder Verminderung der Konzentration der äußeren Lösung die Wachstumsgeschwindigkeit nicht in derselben Proportion vergrößert oder vermindert wird, kann man sich selbst an den Keimlingen leicht üerzeugen, daß die am schnellsten wachsenden Keimlinge sich nicht als die am meisten turgeszierenden erweisen. Wenn man die Keimlinge unter solche Bedingungen bringt, wo eine Erhöhung des osmotischen Druckes in den Zellen zu erwarten ist, aber zugleich auch eine Verminderung der Kolloidquellung, so ist eine Verminderung des Wachstums zu konstatieren, ungeachtet des intensiv ausgedrückten Turgors der Keimlinge. Die Bedeutung des Turgors für den Wachstumsprozeß nur auf Grund jener Analogie zu verneinen, die bei den Bedingungen der Quellung und des Wachstums bemerkbar ist, wäre natürlich augenblicklich noch verfrüht. Dieser Frage wird in Anbetracht ihrer Wichtigkeit eine andere Abhandlung gewidmet werden; daß aber den Kolloiden der Zelle bei diesem Prozesse die Hauptrolle zukommt, scheint mir unzweifelhaft.

Ich denke, daß nur unter Bedingungen, die überhaupt den Hydratationsprozessen der Kolloide der Zelle förderlich sind, der Wachstumsprozeß (Streckungsphase) möglich ist und daß eine jede Bedingung, die diesen Prozeß beschleunigt, auch in gleicher Weise auf die Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit wirkt; die Bedingungen, die diesen Prozeß hemmen, vermindern entweder das Wachstum, oder rufen unter den Bedingungen der Koagulation der Eiweißkolloide sogar den Tod der Pflanze hervor. Die allerwichtigsten Faktoren für das Wachstum müssen unter gewöhnlichen Bedingungen die organischen Säuren (und Wärme) sein.

Weitere Versuche bezwecken die Prüfung dieser Thesen und gelegentliche Materialansammlung über die Bedeutung des Zellenturgors für die Wachstumsprozesse.

Untersuchungen über die Beziehungen der Serumeiweiß-körper zur Antitrypsinwirkung.

Von

Hugo Kämmerer und Ludwig Aubry.

(Aus dem Medizinisch-klinischen Institut der Universität München.)

(Eingegangen am 15. Dezember 1912.)

Zu den folgenden Untersuchungen benützten wir die von dem einen von uns (K.) nach dem Volhardschen Verfahren ausgearbeitete Antitrypsinmethode[1]), die sich uns für diese Zwecke neuerdings als recht geeignet erwiesen hat. Über die Möglichkeit, in längeren Versuchsreihen unter sich vergleichbare Resultate zu erhalten, haben unsere mittlerweile mit dieser Methode gesammelten Erfahrungen noch etwa folgendes ergeben:

Wie bei allen Fermentversuchen ist der Verdauungswert = v, resp. der Trypsintiter wegen der Veränderlichkeit des Trypsins, der Schwankungen der Temperatur und der Digestionszeit, der Reaktion usw. schwer ganz konstant zu erhalten. Da für die Beziehungen zwischen Trypsin und Antitrypsin aber nicht einfache stöchiometrische Verhältnisse, sondern andere Gesetze gelten (vgl. Arch. f. klin. Med. **103**, 360 f.), kommt man nur dann zu unter sich vergleichbaren Versuchsreihen, wenn man alle Hemmungswerte an einem jedesmal eingestellten Kontrollserum mißt. Ein Serum, das klar und niederschlagsfrei geblieben ist, hält im Frigo zum allermindesten 14 Tage seinen Hemmungswert konstant. Hat man im ersten Versuch an etwa 5 bis 6 Seren normaler Menschen die Durchschnittshemmung bestimmt, so kann man eines dieser Seren als Testserum ansehen, an dem man alle anderen auswertet und dessen Hemmungswert man als 1 bezeichnen kann. Mit Rücksicht auf seine Veränderlichkeit kann man es aber schon nach 8 Tagen durch ein anderes ersetzen, dessen Hemmungswert nach dem ersten Testserum bemessen wurde, z. B. 1,3. Nun benützt man dieses 10 bis 14 Tage als Kontrollserum und ersetzt es dann wieder durch ein vorher an ihm geeichtes neues, berechnet aber alle Werte auf das erste Testserum. Benützt man diese kontinuierliche Reihe von Kontrollseren, so stört die geringe Haltbarkeit der Seren nicht und man erhält vergleichbare Versuchsreihen. Wird ohne Zusammenhang mit einer größeren Untersuchungsreihe ein einziger Ver-

[1]) Arch. f. klin. Med. **103**.

such gemacht, so müssen zur Kontrolle die Seren mehrerer normaler Menschen miteingestellt werden.

Zur Trennung der Albumin- von der Globulinfraktion benützten wir die von Kämmerer und Mogulesco[1]) beschriebene, für diese Zwecke uns ebenfalls geeignet erscheinende Technik, bei der die Globuline durch Halbsättigung des unverdünnten Serums mit Ammoniumsulfat ausgefällt werden. Erst als diese Versuche abgeschlossen waren, wurden wir auf die Untersuchungen Wieners[2]) aufmerksam, die ergeben, daß bei Halbsättigung des unverdünnten Serums nicht nur die Globuline, sondern auch zur Albuminfraktion zu rechnende Körper in den Niederschlag mitgerissen werden. Durch vorherige Verdünnung des Serums ließ sich dieser Fehler ausschalten. Wenn wir auch hier diese vorherige Verdünnung nicht vorgenommen haben, so sind unsere Ergebnisse dennoch wohl verwendbar, da, wie die folgenden Erörterungen zeigen werden, hier mehr das qualitative Verhalten der beiden Fraktionen in Frage kommt und eine etwaige geringe Beimengung von Albumin zum Globulin an dem sich ergebenden Prinzip nichts ändert. Es wurden auch hier $2^0/_0$ige Lösungen des Serums, resp. der Albumin- und der Globulinfraktion verwendet.

Wir suchten uns zuerst die Frage zu beantworten, welcher Anteil der antitryptisch wirkenden Stoffe gegen Erwärmung empfindlicher sei, der an die Albumin- oder der an die Globulinfraktion gebundene. Die Quantität der Hemmungswirkung geht natürlich nicht mit der Menge der Eiweißkörper einfach parallel, das ergibt sich schon daraus, daß nach 1stündigem Erhitzen auf 56° die Menge der gelösten Eiweißkörper sich zwar nicht geändert hat, wohl aber die Antitrypsinwirkung sehr zurückgegangen ist. Es könnte allerdings ein entsprechend wirkender Atomkomplex des Eiweißmoleküls verändert worden sein. Aber auch beim ganz frischen Serum können wir bei einem relativ geringen Eiweißgehalt sehr große antitryptische Hemmungen bekommen, z. B. bei Carcinomseren. Wenn wir also antitryptische Wirkung und Eiweißmenge zweifellos im großen und ganzen für voneinander unabhängig ansehen müssen, so waren uns aber doch gerade in dieser Frage Untersuchungen von

[1]) Zeitschr. f. Imm.-Forsch. 12.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 74.

Moll[1]) interessant, die uns demonstrieren, daß man durch $^1/_2$stündiges Erwärmen auf 56° Albumin in Globulin überführen, oder, vorsichtiger ausgedrückt, die Fällungszone der Serumeiweißkörper verändern könne. Wir haben diese Untersuchungen nachgeprüft und kamen zu dem gleichen Resultat.

So fanden wir bei dem von uns verwendeten Serum vor der Inaktivierung 3,604% Globulin, nach dem Inaktivieren ($^1/_2$ Stunde 56°) 4,0977% (Halbsättigung mit Ammonimsulfat, Filtrieren, Auswaschen, Koagulieren, Wegwaschen des Ammoniumsulfats, Kjeldahl).

Wie verhält sich nun hierbei die antitryptische Wirkung? Einige wenige Untersuchungen in dieser Richtung haben schon Kämmerer und Mogulesco[2]) vorgenommen, und zwar waren sie so vorgegangen, daß sie die 2%igen Verdünnungen der Seren resp. der getrennten Fraktionen, die sich schon in den Digestionskölbchen befanden, 1 Stunde auf 56° erhitzten. Bei der in dieser Weise gewählten Versuchsanordnung ergab sich ein ziemlich gleichmäßiger Rückgang der Hemmungswirkung bei den einzelnen Fraktionen. Wir stellten hier noch einmal in gleicher Weise Versuche an und fanden das gleiche Verhalten.

$v = 21{,}6.$

Serum	aktiv	$h = 8{,}3$
Albuminanteil	aktiv	$h = 5{,}3$
Globulinanteil	aktiv	$h = 3{,}0$
Serum	inaktiviert	$h = 4{,}6$
Albuminanteil	inaktiviert	$h = 2{,}5$
Globulinanteil	inaktiviert	$h = 1{,}8$

Die Überlegung ist indessen sehr naheliegend, das Serum unbeeinflußt von der vorausgegangenen Salzausfällung und unbeeinflußt von der Verdünnung auf sein Verhalten gegen Erwärmung zu untersuchen, d. h. das native Vollserum $^1/_2$ bis 1 Stunde auf 56° zu erhitzen und dann erst die Fraktionierung vorzunehmen. In den folgenden Versuchen wurden daher die Seren unverdünnt im Inaktivierapparat bei einer Temperatur von 56° $^1/_2$ bis 1 Stunde belassen und sodann die Ausfällung des Globulins und die Weiterverarbeitung nach der bei Kämmerer und Mogulesco beschriebenen Technik vorgenommen.

Im folgenden bedeutet v = Verdauung, h = Hemmung, die Zahlen bedeuten wie früher = $^1/_{10}$ ccm $^n/_{10}$-NaOH.

[1]) Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 4.

[2]) l. c.

Versuch:

2 ‰ Lösung von Trypsin Grübler (in physiologischer Kochsalzlösung + 1 % Normalsodalösung).

2 %ige Seren und Fraktionslösungen aktiv

2 „ „ „ „ ½ Std. bei 56° erwärmt.

Digestionszeit: 1 Stunde.

$v = 30,0$.

Vollserum	aktiv	$h = 21,5$
Albuminanteil	aktiv	$h = 13,0$
Globulinanteil	aktiv	$h = 8,5$
Vollserum	inaktiviert	$h = 9,0$
Albuminanteil	inaktiviert	$h = 3,0$
Globulinanteil	inaktiviert	$h = 7,5$

In der folgenden Tabelle ist eine Anzahl entsprechender Versuche zusammengestellt. (Hier Inaktivierung ½ bis 1 Stunde bei 56°.)

Nummer		Aktiv			Inaktiviert			
		Serum	Albumin	Globulin	Serum	Albumin	Globulin	
	v	h	h	h	h	h	h	
1	25,0	19,5	13,5	8,0	8,0	0,5	5,0	½ Stunde
2	27,5	16,5	15,0	3,0	3,5	2,5	2,5	½ „
3	25,0	14,0	11,0	5,0	4,0	3,0	3,0	½ „
4	28,5	11,5	6,5	3,0	3,0	1,5	2,0	1 „
5	26,0	13,0	7,5	3,0	3,0	0,5	1,5	1 „
6	22,7	7,8	5,0	3,4	3,8	1,9	2,5	1 „
7	23,6	19,0	12,0	3,0	3,1	1,2	2,7	1 „
8	21,8	9,9	6,2	2,9	3,7	1,9	3,1	1 „

Es ist aus den Zahlen zu ersehen, daß bei Erwärmung des Vollserums die gegen Pankreastrypsin gerichtete Hemmungswirkung des Albuminanteils mehr zurückgeht als die des Globulinanteils. Wie schon früher mehrfach gezeigt wurde und wie auch hier wieder aus den Zahlen ganz eindeutig hervorgeht, ist die Antitrypsinwirkung des aktiven Albuminanteils stärker als die des Globulinanteils. Durch die Inaktivierung sehen wir aber meist eine direkte Umkehrung der Zahlenverhältnisse, die höheren Hemmungszahlen beim Globulin. Eine Erklärung der merkwürdigen Erscheinung vermögen wir nicht zu geben. Ob eine größere Wärmeresistenz des Globulinanteils, eine geringere des Albumin-

anteils besteht, oder ob die **Umwandlung** des Albumins in Globulin eine Rolle spielt, mag vorläufig dahingestellt sein.

Daß sich die antitryptische Wirkung des Serums gegen **Bakterienferment** anders verhält, zeigte uns auch in diesem Zusammenhang folgender Versuch:

A. Pankreastrypsin.

$v = 24,6.$

Serum	aktiv	$h = 13,1$	inaktiviert 1 Stde. 56°	$h = 4,8$
Albuminanteil	aktiv	$h = 7,3$	inaktiviert 1 Stde. 56°	$h = 2,5$
Globulinanteil	aktiv	$h = 4,5$	inaktiviert 1 Stde. 56°	$h = 4,7$

B. Proteolyt. Ferment von Bac. mesentericus vulgaris (6 tägige Gelatinekur bei 37°, klar zentrifugiert und mit Toluol versetzt.

$v = 18,2.$

Serum	aktiv	$h = 11,4$	inaktiviert 1 Stde. 56°	$h = 10,8$
Albuminanteil	aktiv	$h = 2,5$	inaktiviert 1 Stde. 56°	$h = 2,0$
Globulinanteil	aktiv	$h = 11,4$	inaktiviert 1 Stde. 56°	$h = 11,1$

Während wir also hier das **gleiche** aktive und inaktivierte Serum und die gleichen aktiven und inaktivierten Fraktionsflüssigkeiten verwendeten, sehen wir **beim Pankreastrypsin einen Rückgang der Hemmung auf fast ein Drittel, beim Bakterienferment einen kaum bemerkbaren Rückgang.** Wir sehen, daß beim aktiven Serum im Gegensatz zum Verhalten beim Pankreasferment auch bei diesem Bakterienferment (vgl. Arch. f. klin. Med. **103**, 367 und Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **12**, 22 u. f.) die Hemmung fast ganz von der Globulinfraktion übernommen ist. Wenn wir noch darauf achten, daß auch beim Pankreastrypsin die Hemmung des Globulinanteils in Vergleich zum Albuminanteil meist sehr wenig oder gar nicht zurückgeht, so führt uns ein Vergleich der Versuche mit beiden Fermenten zu der Vermutung, daß das Antiferment gegen die Bakterienprotease wohl hauptsächlich deswegen gegen Wärme im allgemeinen resistenter ist als das Antiferment gegen Pankreastrypsin (vgl. hier auch die Versuche Arch. f. klin. Med. **103**, 365), weil die Wirkung hauptsächlich an den Globulinanteil gebunden ist.

Nach diesen Ergebnissen, die ein verschiedenes Verhalten der hemmenden Serumbestandteile je nach ihrem Lösungszustand beim Erwärmen zeigen, gingen wir daran, das Vollserum, dann auch Albuminanteil und Globulinanteil, jedes für sich, in der **Konzentration der halbgesättigten Ammoniumsulfatlösung** 1 Stunde auf 56° zu erhitzen, um den

Einfluß des konzentrierten Salzes auf den Hemmungskörper kennen zu lernen. Danach Verdünnung und Ausführung des Versuches wie sonst. Folgendes Beispiel mag das Verhalten illustrieren:

$v = 17,6.$

Serum	aktiv	$h = 9,0$	
Albumin	aktiv	$h = 6,4$	
Globulin	aktiv	$h = 1,4$	
Serum 1	inaktiviert	$h = 0,8$	Ohne Salzzusatz inaktiviert
„ 2	inaktiviert	$h = 8,8$	In $^1/_2$ gesättigter Ammoniumsulfatlösung inaktiviert
Albumin	inaktiviert	$h = 5,3$	In $^1/_2$ gesättigter Ammoniumsulfatlösung inaktiviert
Globulin	inaktiviert	$h = 1,1$	In $^1/_2$ gesättigter Ammoniumsulfatlösung inaktiviert

Das Vollserum ohne Ammoniumsulfat in gewöhnlicher Weise inaktiviert, ergab also gleichzeitig den Hemmungswert 0,8. (Selbstverständlich wurde, wie früher schon auseinandergesetzt, so auch hier, während der Digestion in allen Proben immer die gleiehe, sehr geringe Ammoniumsulfatkonzentration hergestellt. (Vgl. Zeitschr. f. Immunitätsforschung **12**, 21).

Hieraus ergibt sich, daß bei Gegenwart der konzentrierten Salzlösung der Rückgang der Hemmungswirkung ein viel geringerer ist, daß also mit anderen Worten die starke Salzlösung konservierend auf das Antitrypsin wirkt, die Inaktivierung durch Wärme bis zu einem gewissen Grad verhindert. Buchner[1]) war der erste, der 1893 den Einfluß von Salzen auf Alexine, Enzyme und Toxalbumine studierte. Nach Buchner wird durch Salze und ganz besonders durch Sulfate die Aktivität des Serumalexins gesteigert und seine Resistenz gegen Erhitzung erhöht. Die konservierende Wirkung des Salzzusatzes beruht nach Buchner auf der von den verschiedenen Salzen ausgeübten Wasseranziehung, die bei den Sulfaten am stärksten ist. Buchner kommt zu der Ansicht, daß das Wasser an sich eine schädliche Wirkung auf die untersuchten aktiven Eiweißkörper, d. h. auf Alexine, Enzyme und Toxalbumine ausübt. Durch die Inaktivierung würden diese Eiweißkörper in einen erhöhten Quellungszustand versetzt, der die Funktion unmöglich macht. Die Gegenwart der konzentrierten Salzlösung verhindere diesen Quellungszustand. Aus dem Verhalten gegen Salze leitet sich Buchner den Satz ab, daß die Alexine als Eiweißkörper zu betrachten

---

[1]) Arch. f. Hygiene **17**.

seien. Bekanntlich hat Friedberger[1]) später das Verhalten des Meerschweinchenkomplementes gegen Salze weiterhin geprüft und die Buchnerschen Versuche bestätigt. Ob nun Buchner mit seiner Ansicht recht hat, daß den Alexinen wegen ihres Verhaltens gegen Salze unbedingt Eiweißnatur zugesprochen werden müsse oder nicht, jedenfalls sehen wir hier bei den Trägern der antitryptischen Wirkung ein den Alexinen, Enzymen und bakteriellen Toxalbuminen ähnliches Verhalten. Es ist wohl nicht zu kühn, daraus auf eine Verwandtschaft der Molekülstruktur mit diesen Stoffen zu schließen.

Nach diesen Resultaten mit der Wärmeinaktivierung war die weitere Fragestellung gegeben, wie sich andere, die Antifermentwirkung schädigende Einflüsse, resp. Stoffe verhalten. Zunächst unterzogen wir das Serum einer Ätherbehandlung.

Das aktive Serum wurde mit der doppelten Menge Äther versetzt, in den Scheidetrichter gebracht, 45 Minuten durchgeschüttelt, Serum und Äther im Scheidetrichter sodann getrennt, das Serum schließlich 25 Minuten bei 37° stehen lassen, um noch vorhandene Ätherspuren zu entfernen. Danach wurde die Fraktionierung in der schon beschriebenen Weise vorgenommen.

	I.		II.	
Unbehandelt	Vollserum A	$h = 12,0$	Vollserum B	$h = 19,8$
	Albuminanteil A	$h = 8,0$	Albuminanteil B	$h = 11,0$
	Globulinanteil A	$h = 4,5$	Globulinanteil B	$h = 6,8$
Mit Äther behandelt	Vollserum A	$h = 3,5$	Vollserum B	$h = 9,2$
	Albuminanteil A	$h = 2,5$	Albuminanteil B	$h = 2,8$
	Globulinanteil A	$h = 3,0$	Globulinanteil B	$h = 6,0$

Wir sehen also eine größere Empfindlichkeit des Albuminanteils auch gegen Ätherbehandlung, ganz entsprechend seiner größeren Empfindlichkeit gegen Wärmeeinwirkung. Eine Überführung des Albumins in Globulin, wie sie nach Moll durch die Wärmeinaktivierung gelingt, durch die Ätherbehandlung ist nicht wahrscheinlich. Viel eher ist eine Zerstörung oder Entfernung der antifermentativ wirkenden Moleküle anzunehmen, wobei sich ebenfalls die in dem Albuminanteil enthaltenen als die weniger resistenten erwiesen.

Weiterhin war uns von Interesse, ob Aufbewahrung in

---

[1]) Centralbl. f. Bakt. 46.

verdünnter Lösung vielleicht einen ähnlichen Einfluß wie Wärme und Äther ausübe und ob auch hier der Albuminanteil sich als der weniger widerstandsfähigere zeige. Es wurden 2%ige Lösungen des Vollserums, resp. des Albumin- und des Globulinanteils mit Toluol versetzt und, wie aus den folgenden Versuchsprotokollen hervorgeht, 17 Stunden resp. 5 Tage im Eisschrank bzw. bei Zimmertemperatur dunkel aufbewahrt.

Versuch A.

	I.	II.
Frisch	Vollserum $h = 9,0$	Vollserum $h = 10,0$
	Albuminanteil $h = 5,5$	Albuminanteil $h = 6,5$
	Globulinanteil $h = 1,5$	Globulinanteil $h = 1,5$
	$v = 25,5$.	$v = 26,5$.
		Nach 17stündiger Aufbewahrung der 2%igen Lösungen im Eisschrank.
		Kontrolle des konzentr. im Frigo aufbewahrten Serums $h = 9,5$.

Versuch B.

	I.	II.
Frisch	Vollserum $h = 7,0$	Vollserum $h = 8,5$
	Albuminanteil $h = 4,5$	Albuminanteil $h = 5,0$
	Globulinanteil $h = 2,5$	Globulinanteil $h = 3,0$
	$v = 26,0$.	$v = 26,0$.
		5 Tage in 2%igen Lösungen, dunkel, bei Zimmertemperatur aufbewahrt.

Aus diesen Versuchen geht eine relativ große Widerstandsfähigkeit gegen Aufbewahrung hervor. Warum die Hemmungswerte bei den aufbewahrten Flüssigkeiten sogar meist etwas höher ausgefallen sind, entzieht sich unserer Kenntnis, jedenfalls ist ein Rückgang nicht zu bemerken. Sahen wir vorhin in dem Verhalten gegen Salze bei Wärmeeinwirkung Ähnlichkeit mit dem Komplement des Serums, so sehen wir hier ein dem Komplement nicht entsprechendes Verhalten, da dieses gerade durch Verdünnung und Aufbewahrung bekanntlich sehr bald unwirksam wird.

Schon in seiner ersten Arbeit hat der eine von uns (K.) darauf hingewiesen, daß die von Hedin[1]) mit dem Antiferment des durch Ausfällung rein gewonnenen Serumalbumins erhaltenen Versuchsresultate keineswegs ohne weiteres mit den Anti-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 52.

fermentwirkungen des Vollserums identifiziert werden dürfen. Es fehlt dem Serumalbumin nicht nur durch den Wegfall des Globulins und vielleicht anderer Serumbestandteile ein Teil der antifermentativen Stoffe des Serums, was ja gerade aus den geschilderten Versuchen deutlich hervorgeht, sondern es sind auch Schädigungen der fraglichen antitryptischen Körper durch die komplizierte chemische Vorbehandlung anzunehmen. Besonders deutlich zeigte sich uns das in folgenden Versuchen mit Essigsäure.

Behandelte Hedin sein Serumalbumin, das in frischer Lösung eine sehr deutliche antitryptische Wirkung zeigte, mit 0,2%iger Essigsäure, 20 Stunden bei 37°, so konnte er mit kleineren Mengen des so behandelten Albumins eine Hemmungswirkung überhaupt nicht mehr, mit größeren aber einen starken Rückgang dieser Wirkung beobachten.

Um zunächst die Verhältnisse mit rein dargestelltem Serumalbumin nachzuprüfen, bedienten wir uns des bei der Firma Merck käuflichen trockenen Pferdeserumalbumins. 2%ige Lösungen des trockenen Serumalbumins wurden mit 0,2%iger Essigsäure, resp. einer entsprechenden Menge physiologischer Kochsalzlösung versetzt und 20 Stunden bei 37° aufbewahrt.

Versuch $v = 25,5$.

Albuminlösung + ClNa	$h = 17,0$
Albuminlösung + Essigsäure	$h = 6,0$.

Dann wurden 19 ccm natives Pferdeserum mit 1 ccm 4%iger Essigsäure versetzt, wodurch eine 0,2%ige Essigsäurelösung erzielt wurde. Die Kontrolle erhielt an Stelle der Essigsäure 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Dann 20stündige Aufbewahrung bei 37°.

Versuch $v = 28,8$.

Serum + ClNa-Lösung .	Vollserum	$h = 7,3$
	Albuminanteil	$h = 3,2$
	Globulinanteil	$h = 1,6$
Serum + 0,2%ige Essigsäure	Vollserum	$h = 6,9$
	Albuminanteil	$h = 3,3$
	Globulinanteil	$h = 1,5$

Also bei dem rein dargestellten trockenen Serumalbumin ein Rückgang der Hemmungswirkung auf

fast ein Drittel, beim nativen Vollserum so gut wie kein Rückgang, und zwar auch nicht des Albuminanteils. Das Ergebnis zeigt wohl deutlich, daß aus den an Serum-Albumin-Lösungen studierten Eigenschaften des Antitrypsins nicht sofort auf ein gleiches Verhalten der beim Vollserum wirksamen Stoffe geschlossen werden darf.

Zusammenfassung.

Bei $^1/_2$ bis 1stündiger Erhitzung des Serums auf 56° ist der Rückgang der Antifermentwirkung gegen Pankreastrypsin bei der Albuminfraktion relativ größer wie bei der Globulinfraktion, so daß meist eine Umkehrung in der Höhe der Hemmungszahlen eintritt.

Ob Veränderungen der Ausfällbarkeit des Albumins (Verwandlung des Albumins in Globulin) oder größere Wärmeresistenz des Globulinanteils schuld daran ist, läßt sich nicht sicher sagen, doch ist letzteres wahrscheinlicher, da Eiweißmenge und Stärke der antitryptischen Wirkungen nicht ohne weiteres parallel gehen und ferner Behandlung des Serums mit Äther den gleichen stärkeren Rückgang der Albuminfraktion ergibt.

Die meist größere Wärmeresistenz des Serumantitrypsins gegen verschiedene untersuchte Bakterienproteasen hängt demnach wohl mit der hier größeren Beteiligung der Globulinfraktion an der antitryptischen Wirkung zusammen.

Wird die Wärmebehandlung des Serums, resp. des Albumin- und Globulinanteils in halb gesättigter Ammoniumsulfatlösung vorgenommen, so ist der Rückgang der antifermentativen Hemmungswirkung des Vollserums, sowie der beiden Fraktionen ein viel geringerer als ohne den Salzzusatz. Die Antitrypsine verhalten sich also hier wie die Alexine, Enzyme und bakteriellen Toxalbumine Buchners, was für ihre eiweißartige Natur spricht.

Gegen Verdünnung und nachfolgende Aufbewahrung sind die Antitrypsine sowohl des Vollserums, als des Albumin- und Globulinanteils relativ resistent. Die Antitrypsine des Vollserums sind gegen Behandlung mit Essigsäure widerstandsfähiger als die von Lösungen rein dargestellten getrockneten Serumalbumins.

Über die photochemische Synthese der Kohlenhydrate.
Schlußbemerkungen zu den Arbeiten von Stoklasa, Šebor und Zdobnický.

Von
Walther Löb.

(Eingegangen am 18. Dezember 1912.)

Zu der „Richtigstellung" der drei Forscher[1]) bemerke ich abschließend:

1. Stoklasa und seine Mitarbeiter verkennen die Absicht meiner Bemerkungen. Nichts liegt mir ferner, als über Prioritätsfragen zu diskutieren. Ich hatte behauptet, daß die drei Forscher die Versuche, durch welche sie neue Resultate erhalten zu haben glauben, teils falsch ausgeführt, teils falsch gedeutet haben und meine Einwände durch eine ganz spezielle Kritik der einzelnen Versuche gestützt. Stoklasa und seine Mitarbeiter sind der Ansicht, auf diese Kritik sachlich eingegangen zu sein, wenn sie schreiben, ihre Versuche hätten mit meinen früheren über stille Entladung nichts gemein. Wird etwa durch diese „Klarlegung" meine Behauptung, ihre Versuche seien fehlerhaft, sachlich berührt oder gar widerlegt?

Den drei Forschern liegen Prioritätsfragen offenbar so am Herzen, daß sie bezüglich der Formaldehydbildung aus Kohlensäure und Wasserstoff für Losanitsch und Jovitschitsch eintreten zu müssen glauben, die diese Synthese 10 Jahre, bevor ich „sie entdeckt haben will", ausführten. Es wird Stoklasa und seine Mitarbeiter deshalb interessieren, daß Brodie bereits 33 Jahre vor mir diese Beobachtung gemacht hat. Die genaue Angabe hierüber findet man in meinen Arbeiten.

2. Stoklasa und seine Mitarbeiter folgern die Oxydation des Formaldehyds, wenn sie ihn in Kalilauge an der Luft stehen lassen, aus dem Entweichen von Kohlensäure beim Ansäuern! Es erübrigt sich wohl jede Bemerkung zu dieser Entdeckung.

3. Die Bildung von Wasserstoff aus Eisenoxydulsulfat und Kalilauge, die von den drei Forschern zugegeben wird, habe ich qualitativ und quantitativ durch Verbrennen des Wasserstoffes festgestellt. Es wird also „vermutlich ein Versuchsfehler" nicht auf meiner Seite sein.

---

[1]) Diese Zeitschr. 47, 186, 1912.

4. Nun die optisch-inaktive Zuckerlösung, welche die Polarisationsebene um 0,15° dreht. Da ist meine Berechnung der aktiven Zuckermenge **„grundfalsch"**, weil ich den Faktor für das Auerlicht 0,344 vergaß! Offenbar meinen die drei Forscher den für Natrium-, Gas-, Petroleum- und Auerlicht gleichbleibenden Faktor 0,344, der dazu dient, um Venzke-Grade eines Saccharimeters in Kreisgrade umzurechnen! Die Bezeichnung 0,15° ohne Zusatz kann natürlich nur auf Kreisgrade, nicht auf eine rein empirische Eichung bezogen werden. Nach der obigen Erklärung „des Faktors für das Auerlicht" kann man nur die Hoffnung aussprechen, daß der benutzte Apparat zufällig wirklich Venzke-Teilung besaß. Im übrigen ist es natürlich ganz gleichgültig, ob der aktive Zucker 8,5 % (nach Stoklasas Berechnung) oder 24 % (nach meiner Berechnung) des entstandenen Zuckers beträgt. Die Beobachtung der Drehung wurde doch nur gemacht, um eine eventuelle Aktivität festzustellen. Sie wurde zu 0,15° — in einem für solche Zwecke brauchbaren Apparat liegt dieser Wert weit über dem Ablesungsfehler — gefunden und die Schlußfolgerung gezogen, der Zucker ist inaktiv! Den drei Forschern ist meine Beanstandung dieser Angabe unerklärlich!

Ich schließe hiermit meinerseits die Diskussion über die Versuche Stoklasas und seiner Mitarbeiter, ohne auf die gegen mich erhobene Unterstellung persönlicher Motive bei meinen Bemerkungen einzugehen.

Das Verhalten des Blutzuckers bei Gesunden und Kranken.

IV. Mitteilung.

Der Blutzucker bei fieberhaften und dyspnoischen Zuständen des Menschen.

Von

Fr. Rolly und Fr. Oppermann.

(Aus der medizinischen Klinik zu Leipzig.)

(Eingegangen am 17. Dezember 1912.)

Liefmann und Stern[1]) fanden bei der Pneumonie des Menschen abnorm hohe Blutzuckerwerte. Sie lassen es unentschieden, ob dieselben der Pneumonie oder dem Fieber ihre Entstehung verdanken. v. Noorden[2]) und Hollinger[3]) konnten dasselbe konstatieren, und der letztere Autor fand außerdem, daß gerade so wie bei der Pneumonie auch bei anderen fieberhaften Erkrankungen die Hyperglykämie ein regelmäßiges Begleitsymptom darstellt. Hollinger läßt es unerörtert, ob die Temperatursteigerung und die Hyperglykämie einander koordinierte oder irgendwie voneinander abhängige Erscheinungen sind. Lépine und Boulud[4]) kommen bei ihren Untersuchungen zu dem Resultat, daß bei Infektionen es zu großen Veränderungen der Zuckerverteilung kommt. Der virtuelle Blutzucker soll dabei absolut vermehrt oder vermindert sein, während seine relative Menge sich im entgegengesetzten Sinne ändern kann.

In unserer vorigen Mitteilung[5]) haben wir nachgewiesen, daß es auch bei der künstlichen Hyperthermie des Menschen zu einem gesteigerten Blutzuckergehalt kommt. Da nun beim

---

[1]) Diese Zeitschr. **1**, 297.

[2]) Handb. d. Pathol. d. Stoffw. von C. v. Noorden.

[3]) Arch. f. klin. Med. 92, 217.

[4]) Ref. in Centralbl. f. Biochemie u. Biophysik **11**, 933, 1911.

[5]) Diese Zeitschr. **48**, 200, 1913.

Fieber eine Hyperglykämie die Regel ist, entstand die Frage, ob die Ursache derselben allein in der Temperatursteigerung oder auch noch in anderen Momenten zu suchen sei.

Tabelle I.

Lfd. Nr.	Diagnose	Name, Geschlecht, Alter	Traubenzuckergehalt im Gesamt-Blut %	Traubenzuckergehalt im Plasma %	Krankheitsausgang	Temp. °C zur Zeit der Entnahme	Puls zur Zeit der Entnahme	Respir. zur Zeit der Entnahme	Harn	Plasmagehalt des Blutes %	Bemerkungen
1	Typhus abdominalis	B., ♀ 21 Jahre	0,084	—	Fieber nach 7 Tagen herunter; geheilt entlassen.	↑ 38,2	92	24	Spur Eiweiß	—	13. Krankheitstag. Agglutination: +
2	do.	L., ♂ 22 Jahre	0,097	—	Geheilt entlassen.	↑ 38,4	100	28	—	—	22. Krankheitstag. Vorher stets hohes Fieber.
3	do.	S., ♀ 20 Jahre	0,132	—	do.	↑ 38,95	104	20	Diazo: schw. +	—	9. Krankheitstag. Agglutination: +++
4	do.	W., ♀ 27 Jahre	0,103	—	do.	∧ 39,8	108	24	—	—	15. Krankheitstag. Agglutination: + Sensorium frei.
5	do.	P., ♂ 38 Jahre	0,140	0,148	do.	∧ 39,4	80	24	—	60,9	8. Krankheitstag. Besonders schwerer Krankheitsbeginn! (Schüttelfröste.) Sensorium frei. Agglutination: +++
6	do.	Sch., ♀ 30 Jahre	0,120	—	10 Tage später fieberfrei; geheilt entlassen.	↑ 37,7	112	28	—	—	19. Krankheitstag. Agglutination: +++ Verlauf ohne Stat. typhosus.
7	do.	Sch., ♀ 11 Jahre	0,114	—	Verschlechterung; Bronchitis; später geheilt.	↓ 38	108	28	—	—	29. Krankheitstag. Agglutination: (+) Fieber in der vorhergehenden Zeit über 39°. Beiderseits bronchitisches Rasseln über der unteren Lunge.
8	do.	R., ♂ 19 Jahre	0,128	—	geheilt	38,85	96	24	Spur Eiweiß	—	32. Krankheitstag. Agglutination: + Nicht benommen, doch sehr schläfrig.
9	Pneumonia croup.	L., ♂ 15 Jahre	0,106	—	Nach 4 Wochen geheilt entlassen.	38,8	80	24	do.	—	Tags vorher: Temp. 40°. Pneumonie beider Unterlappen.
10	Pneumonia crouposa; Glomerulo nephritis acuta; Pleuritis; Arteriosklerose; Atrophia granularis ren.	K., ♀ 66 Jahre	0,169	—	3 Tage darauf †.	↑ 37,2	112	24	—	—	13. Krankheitstag. Typischer Anfang. Stat.: Schwacher und schwerkranker Eindruck; starker Tremor der Hände. Sektion: Pneumonie beider Unterlappen (r. grau, l. frisch); Schrumpfniere; Glomerulo-nephritis acuta.

Tabelle I (Fortsetzung).

Lfd. Nr.	Diagnose	Name, Geschlecht, Alter	Traubenzuckergehalt im Gesamt-Blut %	Traubenzuckergehalt im Plasma %	Krankheitsausgang	Temp. °C zur Zeit der Entnahme	Puls zur Zeit der Entnahme	Respir. zur Zeit der Entnahme	Harn	Plasmagehalt des Blutes %	Bemerkungen
11	Pneumonia croup.	Kl., ♂ 20 Jahre	0,122	—	Folg. Tag Krise; geheilt.	↑ 38,2	↑ 88	32	—	—	Am folg. Tage Krisis. Schon 4 rechtsseitige Pneumonien gehabt. Sehr dyspnoisch.
12	Pneumonia post abortum	H., ♀ 21 Jahre	0,119	—	Fieber bleibt später unter 37,6°; geheilt entlassen.	↓ 37,6	↑ 80	24	—	—	Tag der Krise. Starke Dyspnoe. Ausgesproch. Pneumonie des r. Unterlappens.
13	Bronchopneumonie	B., ♂ 44 Jahre	0,106	0,130	Sehr langsame Besserung.	↑ 38,3	124	28	—	74,0	Br. pn. des r. Oberlappens. Atmung sehr erschwert; Puls schlecht gefüllt, irregulär.
14	Tuberculosis progressio pulm.	M., ♀ 31 Jahre	0,114	—	† nach 1½ Monaten.	37,8	108	32	—	—	
15	Weilsche Krankheit	M., ♂ 37 Jahre	0,124	—	Baldige Besserung.	38,95 ↓ 38,7	88	20	—	—	7. Krankheitstag. Starker Ikterus. Herpes labialis et nasalis.
16	Sepsis puerperalis (Streptokokken)	P., ♀ 42 Jahre	0,112	—	† nach 8 Tagen.	↓ 39,8	↑ 116	28	—	—	Pulmon. ohne Besonderh. Seit 2 Wochen Fieber zwischen 39 und 40°.
17	Nephritis acuta; Cystitis	P., ♀ 18 Jahre	0,095	—	Schnell gebessert und geheilt.	37,8	84	24	Harnmenge 400 ccm, spez. Gew. 1017. Mass. Zylinder. Eiweiß: + Indican: +	—	Krankheitsbeginn vor 92 Tagen; die Tage vor der Entnahme hohes Fieber.
18	Osteomyelitis ossis pub. sinistr.	S., ♀ 17 Jahre	0,081	—	—	38,8	116	28	—	—	Milz etwas palpabel. 1 Std. vorher Antipyrin.

Gerade abgefallene Temperaturen.

19	**Coloenteritis acuta**	**H., ♂ 21 Jahre**	0,067	—	**Schnelle Besserung.**	39,6 ↓ 36,8	60	20	—	—	**Fieber gerade herunter von 39,6°. Am selben Tage noch ein Aufstieg auf 37,6°.**

Tabelle I (Fortsetzung).

Lfd. Nr.	Diagnose	Name, Geschlecht, Alter	Traubenzuckergehalt im Gesamt-Blut %	Traubenzuckergehalt im Plasma %	Krankheitsausgang	Temp. °C zur Zeit der Entnahme	Puls zur Zeit der Entnahme	Respir. zur Zeit der Entnahme	Harn	Plasmagehalt des Blutes %	Bemerkungen
20	Pneumonie direkt nach der Krise	W., ♂ 20 Jahre	0,114	0,125	Geheilt, später entlassen.	39 ↓ 36,8	128	25	—	67	Fieber 12 Std. vor der Entnahme herunter, geht nicht wieder herauf. Puls klein, bessert sich erst nach einigen Tagen. Sehr dyspnoisch. Pat. hatte früher Gelenkrheumatismus mit Herzaffektion; wurde wiederhergestellt. Vor ca. 14 Tagen mit Schüttelfrösten und hohem Fieber erkrankt. Am Tage vor der Blutentnahme Krise!

Bei einer Durchsicht der Tabelle I ergibt sich, daß bei allen Patienten mit Ausnahme der Patienten Nr. 1 und Nr. 18 im fieberhaften Zustande ein erhöhter Blutzuckergehalt vorhanden war. Aber auch bei den beiden letzteren Patienten könnte eine Erhöhung des Blutzuckergehaltes vorliegen unter der Voraussetzung, daß beide Patienten normalerweise schon niedrigere Blutzuckerwerte hatten, etwa in der Nähe der unteren Grenzen des Normalen (also um 0,06 %). Daß dies leicht möglich ist, zeigt Fall 2 unserer vorigen Mitteilung, wo ein Wert von 0,064 % durch künstliche Erhöhung der Körpertemperatur auf 38,3° bis 0,092 % anstieg; außerdem bewegt sich die durch die Temperaturerhöhung hervorgerufene Steigerung der Zuckerwerte, wie aus unserer vorigen Mitteilung ersichtlich, nur in mäßigen Grenzen.

Die Größe der Hyperglykämie bei den in der Tabelle I unter Nr. 1 bis 8 angeführten Unterleibstyphuspatienten ging keineswegs parallel der Temperaturerhöhung, auch scheint die Dauer der Krankheit nicht von Einfluß auf den Grad der Zuckervermehrung im Blute gewesen zu sein. Geben wir nun auch ein individuelles Moment hier zu, so scheinen uns die Werte doch darauf hinzuweisen, daß die Temperatursteigerung sicherlich nicht die *einzige* Ursache der Hyperglykämie ist, und wir glauben nicht fehlzugehen, wenn wir neben der Hyperthermie auch noch ein toxisches Agens in ursächliche Beziehung

zu derselben bringen. So scheint bei dem Fall 5, bei dem es sich um einen besonders schweren Krankheitsfall handelte und bei dem der höchste Blutzuckerwert unter allen Typhuskranken gefunden wurde, der letztere ganz besonders durch den schwer toxischen Zustand hervorgerufen zu sein.

Ein ähnliches Resultat wie bei dem Typhuskranken hatten wir nun auch bei den fünf in der Tabelle verzeichneten Pneumoniepatienten. Nur fällt bei einem Vergleich der bei diesen Patienten erhaltenen Blutzuckerwerte mit den bei den Typhuskranken erhaltenen sofort in die Augen, daß trotz der verhältnismäßig niedrigen Temperaturen der Pneumoniepatienten deren Blutzuckerwerte eher noch höher als die der Typhuspatienten waren.

Unserer Meinung nach kann dieser Unterschied nur auf zweierlei Art erklärt werden: Entweder wirken die durch die Pneumokokken erzeugten Toxine stärker und es kommt deswegen zu einer höheren Hyperglykämie, oder aber die mit jeder Lungenentzündung verknüpfte Dyspnoe verursacht schon allein für sich eine Zuckerausschüttung aus den Glykogendepots und erzeugt deswegen bei der Pneumonie einen höheren Grad von Hyperglykämie als bei den nicht zu einer Dyspnoe führenden fieberhaften Erkrankungen.

Zur Entscheidung dieser Fragen untersuchten wir andere dyspnoische, aber nicht fiebernde Patienten auf ihren Blutzuckergehalt, und wir möchten hier zuerst das Resultat eines Versuches von einem Patienten erwähnen, bei dem in ziemlich regelmäßigen Intervallen typische Anfälle von **Asthma bronchiale** einzutreten pflegten.

Dem nüchternen Patienten Br., 21 Jahre alt (Morphinist), wird morgens gegen 9 Uhr Blut aus der Armvene bei Bettruhe entnommen. Die Bestimmung desselben ergibt

Gesamtblutzucker	0,094 %
Plasmazucker	0,122 %
Gehalt des Plasmas im Blut	61 %

Folglich sind in den Blutkörperchen 0,051 % Zucker enthalten, und der Quotient Plasmazucker : Blutkörperchenzucker beträgt 2,39.

10 Minuten nach der Blutentnahme setzt ein starker Bronchialasthmaanfall mit Dyspnoe usw. ein. $^1/_2$ Stunde nach Beginn des Anfalls wird bei noch vorhandener schwerer Dyspnoe die zweite Blutentnahme ausgeführt. Die Untersuchung dieses Blutes ergibt

Gesamtblutzucker	0,130 %
Plasmazucker	0,171 %
Gehalt des Plasmas im Blute	61 %

Folglich sind in den Blutkörperchen 0,066% Traubenzucker enthalten, und der Quotient Plasmazucker : Blutkörperchenzucker stellt sich auf 2,59.

Dieser Versuch zeigt klar, daß schon allein durch die Kohlensäureanreicherung des Blutes eine Hyperglykämie bewirkt wird. Besonders interessant ist bei dem Zustandekommen derselben, daß sich das Plasma stärker mit dem Traubenzucker anreichert, während wir bei der durch die Hyperthermie hervorgerufenen Hyperglykämie das Entgegengesetzte eintreten sahen, insofern nämlich daselbst die Blutkörperchen sich in höherem Prozentsatze an dem Zustandekommen der Hyperglykämie beteiligten als das Plasma. Es wäre demnach, wenn wir von diesem einen Versuch auf die Allgemeinheit schließen dürften, bei der dyspnoischen Hyperglykämie die Sachlage ganz ähnlich derjenigen, wie sie Höber[1]) bei der durch Adrenalin erzeugten konstatieren konnte.

Auch die Blutzuckerwerte der sieben in der Tabelle II angeführten Patienten lassen die Folgerung zu, daß der dyspnoische Zustand eine Erhöhung des Blutzuckergehaltes im Gefolge hat.

Bei vier der Patienten (Nr. 1, 2, 4, 7 in Tabelle II) ist eine deutliche Steigerung des Blutzuckergehalts schon bei einer einmaligen Untersuchung erkennbar. Interessant ist auch das Verhältnis des Gesamtblutzuckers zum Plasmazucker bei Nr. 4 und 5, insofern ersterer ziemlich niedrig und der zweite abnorm hoch gefunden wurde, woraus folgt, daß in diesem Falle die Blutkörperchen nur sehr wenig Traubenzucker enthielten. Patient Nr. 3 und 6 der Tabelle II waren bei der Entnahme nicht dyspnoisch und zeigten auch keine deutliche Erhöhung des Blutzuckers. Es konnten also nur bei dem einen dyspnoischen Patienten (Nr. 5) normale Blutzuckerwerte gefunden werden. Da aber bei dieser Patientin 14 Tage vorher bei geringerer Dyspnoe ein geringerer Blutzuckerwert festgestellt wurde, so ist anscheinend auch bei dieser Patientin der Blutzuckergehalt durch die stärkere Dyspnoe erhöht worden.

Die Versuche der Tabelle II sprechen also ebenfalls dafür, daß es infolge der Kohlensäureanreicherung des Blutes allein schon zu einer Hyperglykämie kommen kann. Wir glauben

---

[1]) Diese Zeitschr. **45**, 207, 1912.

Tabelle II.

Lfd. Nr.	Diagnose	Name, Geschlecht, Alter	Traubenzuckergehalt im Gesamt-Blut %	Plasma %	Krankheitsausgang	Temp. °C (zur Zeit der Entnahme)	Puls (zur Zeit der Entnahme)	Respir. (zur Zeit der Entnahme)	Harn	Plasmagehalt des Blutes %	Bemerkungen
1	Tuberculosis pulm.	F., ♀ 34 Jahre	0,091	—		normal	80	20	o. B.	—	Keine auffallende Atemnot bei Bettruhe.
2	do.	B., ♀ 52 Jahre	0,093	—	—	normal	88	24	o. B.	—	Bei der geringsten Bewegung Dyspnoe.
3	do.	P., ♀ 16 Jahre	0,086	—	Besserung.	normal	84	21	o. B.	—	Gerade nicht dyspnoisch bei Bettruhe.
4	do.	R., ♀ 18 Jahre	0,069	0,113	do.	normal	92	20	o. B.	—	Geringe Dyspnoe.
5	Stauungsdyspnoe nach schw. Vitium cordis	P., ♀ 19 Jahre	0,065	0,102	Wird schlechter.	normal	† 104	32	200 ccm Tagesmenge	63,3	Leber stark geschwollen; starker Ikterus, starke Dyspnoe! Vor 2 Wochen hatte sie bei weniger starken dyspnoischen Erscheinungen 0,045 % Gesamt-Blutzucker.
6	Leichte Dyspnoe nach Vitium cordis	J., ♀ 15 Jahre	0,082	—	Besserung.	normal	76	16	900 ccm Tagesmenge; spez. Gew. 1010; 2 ‰ E.	—	Gerade nicht dyspnoisch. Mitralinsufficiens.
7	Arteriosklerose; Myodegeneratio cordis	R., ♀ 68 Jahre	0,101	0,134	† am folgenden Tage.	36,8	104	24	o. B.	53,3	Puls irregulär u. klein. Lunge: Hinten beiderseit. Dämpfung und abgeschw. Atmen. Vereinzelte Rasselgeräusche.

nach diesen Feststellungen, daß bei dem Patienten Nr. 10 der Tabelle I der ganz abnorm hohe Blutzuckerwert nicht durch die Temperatur (37,2°), sondern durch die Dyspnoe und die schwere Toxinwirkung hervorgerufen worden ist. Ferner werden wir wohl nicht fehlgehen, wenn wir auch die anderen hohen bei Pneumonie erhaltenen Blutzuckerwerte wohl in erster Linie als eine Folge der Dyspnoe, dann natürlich auch als eine solche der Toxine und der Hyperthermie ansehen.

Bei den übrigen fieberhaften Erkrankungen des Menschen kommt es ganz regelmäßig, wie sich aus der Tabelle I ergibt, zu einer Hyperglykämie. Weitere Fälle, die dasselbe zeigen, hier anzuführen, haben wir unterlassen, da die betreffenden

Patienten zum Teil an anderer Stelle publiziert sind und an Affektionen litten, durch die — abgesehen von der Wirkung der Hyperthermie und der der Toxine — allein schon eine Hyperglykämie hervorgebracht werden kann.

Die Hyperglykämie im Falle 20, bei dem 12 Stunden nach Eintritt der Krise ein abnorm hoher Zuckerwert bei einer Körpertemperatur von 36,8° im Blute festgestellt wurde, wird wohl hauptsächlich ihre Ursache in der Dyspnoe des Patienten haben, andererseits aber auch durch die Toxinwirkung mit erzeugt worden sein.

Daß auch toxische Substanzen anderer Herkunft, giftige Chemikalien und Toxine, einen Einfluß auf den Blutzuckerspiegel haben können, geht z. B. schon aus den Versuchen anderer Autoren hervor, die das Adrenalin benutzten, um Hyperglykämien zu erzeugen und zu studieren. Da wir beabsichtigen, später eine umfassende Arbeit auf dem Gebiete der Wechselbeziehungen zwischen chemischen Agenzien und dem Blutzuckerspiegel zu veröffentlichen, wollen wir an dieser Stelle nur einen Versuch am Hund bekanntgeben, der uns aber allein schon geeignet erscheint, die Möglichkeit der Steigerung des Blutzuckers im tierischen Organismus durch in diesen eingeführte Gifte zu beweisen.

Wir vergifteten einen 7 ½ kg schweren gesunden Hund durch eine subcutane Injektion von 1 g Toluylendiamin in wässeriger, 2,5%iger Lösung. Der Hund hungerte seit 12 Stunden und bekam auch während des Versuchs nichts zu fressen. Die erste Blutentnahme wurde vor der Vergiftung morgens ½ 10 Uhr ausgeführt. Sie ergab folgende Werte:

Gesamtblutzucker	0,134%,
Plasmazucker	0,171%,
Blutkörperchenzucker	0,056%,
Plasmavolumen des Blutes	68%.

Also

$$\frac{\text{Plasmazucker}}{\text{Blutkörperchenzucker}} = 3{,}0.$$

Um 10 Uhr vormittags wurde die Einspritzung vorgenommen.

Das Tier blieb während der nächsten Stunden ruhig im Stoffwechselkäfig liegen und zeigte zunächst keine Erscheinungen.

4 Uhr nachmittags: beginnende Teilnahmlosigkeit, sonst keine Erscheinungen.

6 Uhr nachmittags: Teilnahmlosigkeit hat zugenommen, Atmung scheint leicht beschleunigt.

Zweite Blutentnahme.
Ca. 4 Stunden später Tod.
Die zweite Blutentnahme ergab:

Gesamtblutzucker	0,204 %,
Plasmazucker	0,254 %,
Blutkörperchenzucker	0,065 %,
Plasmavolumen des Blutes	73,7 %.

Also

$$\text{Quotient } \frac{\text{Plasmazucker}}{\text{Blutkörperchenzucker}} = 3{,}9.$$

Neben chemischen Substanzen, die eine Hyperglykämie im Organismus erzeugen, gibt es nun weiterhin noch solche, die eine Verringerung des Blutzuckergehaltes hervorzubringen vermögen. Wir werden über diese Versuche an anderer Stelle berichten.

Es ergibt sich demnach aus den vorliegenden Untersuchungen, daß es bei den fieberhaften Erkrankungen des Menschen zu einer zum Teil beträchtlichen Zuckeranreicherung im Blute der Patienten kommt. Der Grad der Zuckeranreicherung geht nicht parallel der Höhe der Temperatur. Die Ursache der Hyperglykämie ist zum Teil in einer Wirkung der Hyperthermie und der durch die infizierenden Bakterien erzeugten Toxine zu sehen. Da nun aber auch bei einer Kohlensäureanreicherung des Blutes allein schon eine Hyperglykämie entstehen kann, so dürfte bei solchen fieberhaften Erkrankungen, die mit einer Dyspnoe einhergehen, die letztere ebenfalls an der Hyperglykämie während des fieberhaften Zustandes mehr oder weniger ursächlich beteiligt sein.

Abgesehen von den Toxinen sind auch giftige Stoffe anderer Herkunft imstande, den Blutzuckergehalt zu erhöhen.

Das Verhalten des Blutzuckers bei Gesunden und Kranken.

V. Mitteilung.

Das Verhalten des Blutzuckers bei Nephritis, Arteriosklerose und Nervenkrankheiten.

Von

Fr. Rolly und Fr. Oppermann.

(Aus der medizinischen Klinik zu Leipzig.)

(Eingegangen am 21. Dezember 1912.)

E. Neubauer[1]) hat bei 18 Fällen von reiner Nephritis 9 Fälle mit gesteigertem Blutdruck, und unter den letzteren bei 6 einen erhöhten Blutzuckergehalt gefunden. Unter seinen anderen 9 Fällen mit verhältnismäßig niedrigem Blutdruck war nur bei 3 eine geringe Vermehrung des Blutzuckers zu konstatieren. Neubauer glaubt, daß die Hyperglykämie in einem ursächlichen Zusammenhange mit dem erhöhten Blutdrucke steht, da die höchsten Blutzuckerwerte bei dem höchsten Blutdrucke vorhanden waren. Weiland[2]) konnte bei 12 Fällen von z. T. akuter, z. T. chronischer Nephritis ohne Komplikationen keine Erhöhung des Blutzuckers wahrnehmen, dagegen fand er bei 8 Nephritiden mit urämischen Symptomen und bei weiteren 4 an Nephritis leidenden Patienten, die außerdem noch an Arteriosklerose und Apoplexie erkrankt waren, und ferner bei 2 Fällen von Eklampsie eine Vermehrung des Blutzuckers. Angaben über den Blutdruck macht Weiland in seiner Arbeit nicht. E. Frank[3]) konnte bei 10 Fällen von chronischer Blutdrucksteigerung niemals eine Hyperglykämie finden, im Gegensatz dazu wies Tachau[4]) wieder bei 6 unter

---

1) Diese Zeitschr. **25**, 284.

2) Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffw. **13**.

3) Arch. f. klin. Med. **103**.

4) Arch. f. klin. Med. **102**.

9 Fällen von chronischer Nephritis mit erhöhtem Blutdruck eine Erhöhung des Blutzuckers nach. Stilling[1]) sah unter 9 Fällen von meist chronischer, aber auch akuter Nephritis nur einmal einen erhöhten Blutzuckerwert; das Blut dieses Falles stammte von einem im tödlich urämischen Anfall befindlichen Patienten. In neuester Zeit hat Hagelberg[2]) eine größere Anzahl der verschiedensten Nephritiden auf ihren Blutzuckergehalt untersucht. Er kommt zu dem Schluß, daß in der großen Mehrzahl der chronischen Nephritiden mit Hypertension eine Erhöhung des Blutzuckers statthat, und daß diese Erhöhung noch in höherem Maße bei der essentiellen Hypertension (Arteriosklerose) vorkommt. Dagegen waren bei 6 Fällen von arteriosklerotischer Schrumpfniere, bei denen sämtlich ein erhöhter Blutdruck vorlag, keine abnormen Blutzuckerwerte nachweisbar. Trotz dieses Befundes steht aber Hagelberg nicht an, zu erklären, daß seine Resultate im Einklang mit denen Neubauers ständen, daß also Hypertension und Hyperglykämie einander koordinierte Erscheinungen sind, die beide durch eine durch die Nephritis hervorgerufene Adrenalinämie bedingt sein sollen.

Wir haben in der vorliegenden Arbeit nicht vor, uns auf irgendwelche Spekulationen einzulassen und wollen deswegen auch die Beziehungen der Hyperglykämie zur abnormen Sekretion der Nebennieren nicht erörtern und ebenfalls nicht, wieweit die Untersuchung des Blutzuckers geeignet ist, Klarheit in die Frage zu bringen, ob die Hypertension bei einer Nephritis durch eine gesteigerte Nebennierensekretion hervorgerufen oder in anderen Momenten zu suchen ist. Wir wollen nur die nackten Tatsachen unserer Untersuchungen hier reden lassen. Aus den Angaben der Literatur ist nichts Sicheres zu entnehmen, weil, wie oben ausgeführt, die einen Autoren Hyperglykämie und Hypertension bei den Patienten meist vereint vorfanden, andere dem aber auf Grund ihrer Untersuchungen widersprechen.

Zunächst möchten wir eine Tabelle der Untersuchungen von 15 Patienten wiedergeben, die sämtlich an einer Nephritis gelitten haben.

---

[1]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **66**, 238.

[2]) Berl. klin. Wochenschr. **1912**, 1877.

Tabelle I.

Lfd. Nr.	Diagnose	Name, Geschlecht, Alter	Harn	Blutdruck (nach Riva Rocci)	Traubenzuckergehalt im Gesamtblut %	Traubenzuckergehalt im Plasma %	Krankheitsausgang	Temp. °C z. Zeit der Entnahme	Puls	Resp.	Plasmagehalt %	Bemerkungen
1	Nephritis chron. (arteriosk. Schrumpfniere, leichte Ödeme)	A., ♂ 63 Jahre	Tagesmenge: 1100, spez. Gew. 1010, Flüss.-Aufn.: 1750, Spur Eiweiß.	190 mm	0,087	—	Allmähliche Verschlechterung, Zunahme der Ödeme, Dyspnoe.	36,4	76	20	—	Hypertrophie u. Dilatation beider Ventrikel. Seit 1 Jahr Husten mit geringem Auswurf; kein Potus, keine Lues.
2	do. (starke Ödeme)	derselbe, (1 Monat später)	Tagesmenge: 800, spez. Gew. 1015, Flüss.-Aufn.: 2300. Spur Eiweiß.	150 mm	0,110	0,135	† 1½ Mon. nach der ersten Blutentnahme, 7 Tage nach der zweiten.	37,2	104	28	65,8	Allgemeinbefinden schlechter. Starke Ödeme. Ausgesprochene Dyspnoe, urämische Symptome. 7 Tage später † im urämischen Koma.
3	Nephritis chron. (starke Ödeme)	Sch., ♂ 38 Jahre	9‰ Eiweiß, Blut: +, spez. Gew. 1016, hyaline und z. Teil granulierte Cylinder.	180 mm	0,095	—	Später ungebessert entlassen.	36,3	86	22	—	Keine urämischen Erscheinungen.
4	Nephritis interstitialis chron. (alte Hemiplegie)	R., ♂ 60 Jahre	Spur Eiweiß, Harnmenge vermehrt, spez. Gew. 1010.	146 mm	0,106	—	Ohne Veränderung.	36,2	92	22	—	Alte Hemiplegie mit Sprachstörung.
5	Nephritis chron. interstitialis und Hemiplegie, Arteriosklerose	Schr., ♂ 45 Jahre	Spur Eiweiß, Harnmenge: 2200, spez. Gew. 1010.	236 mm	0,140	0,125	do.	36,5	82	23	67,6	Vor 2 Monaten Hemiplegie! Noch jetzt Arm und Bein paretisch. (Arterioskerose!)
6	Nephritis chron. (arteriosk. Schrumpfniere, hochgradig!)	K., ♀ 42 Jahre	Eiweiß: 3½‰, spez. Gew. 1009.	215 mm	0,121	0,125	† nach 8 Tagen im urämischen Koma.	36,4	72	20	84,2	Hochgradige Cyanose u. Dyspnoe. Sektion: hochgradige beiderseitige Schrumpfniere; Urämie; hochgradige Ödeme; Lungenatelektase.

Tabelle I (Fortsetzung).

Lfd. Nr.	Diagnose	Name, Geschlecht, Alter	Harn	Blutdruck (nach Riva Rocci)	Traubenzuckergehalt im Gesamtblut %	Traubenzuckergehalt im Plasma %	Krankheitsausgang	Temp. °C z. Zeit der Entnahme	Puls z. Zeit der Entnahme	Resp. z. Zeit der Entnahme	Plasmagehalt %	Bemerkungen
7	Nephr. (?) interst. chron. und Hemiplegia sinistra	G., ♂ 59 Jahre	Urinmenge leicht vermehrt, kein Album.	180 mm	0,094	—	—	37,0	84	16	—	Arteriosklerose!! Anamnese: Blei; jetzt noch Bleisaum. Schon vor 3 Jahren Schlaganfall ohne Lähmung.
8	Nephritis acuta, Cystitis acuta, Pyelitis acuta	P., ♀ 18 Jahre	Tagesmenge; 400, spez. Gew. 1017, massenhaft Cylinder. Eiweiß reichlich.	normal	0,095	—	Baldige Besserung.	37,8	84	24	—	Krankheitsbeginn: Vor 11 Tagen; vor 5 Tagen Schüttelfrost; leichte Ödeme. Herpes tabialis.
9	Nephritis subacut. parenchymat.	H., ♂ 11 Jahre	Tagesmenge: 800-1500, um 1012 5 ‰.	130 mm	0,065	0,068	—	37,0	100	28	77,8	Nach Mandelentzündung, seit 6 Wochen bestehend; früher gesund. Im Urinsediment viel Cylinder. Blutkörperchenzucker = 0,054 %.
10	Schrumpfniere, Apoplexie, Arteriosklerose	K., ♂ 49 Jahre	Tagesmenge um 2000 ccm, 1012-1018. Spur Eiweiß.	214 mm	—	0,086	—	36,8	98	24	—	Vor 6 Wochen Apoplexie. Vor $^1/_2$ Jahr schon einmal Schlaganfall ohne Lähmungen.
11	Schrumpfniere, chron. Urämie, Arteriosklerose	Sch., ♂ 45 Jahre	Tagesmenge: 2000-4000, spez. Gew. 1008. 2-8 ‰ Eiweiß.	155 mm	0,087	0,112	—	36,3	68	24	66,1	Urämische Symptome; Cheyne-Stokessches Atmen, krank seit 1 Jahr; Blutkörperchenzucker 0,041 %.
12	Schrumpfniere, keine Arteriosklerose	Al., ♀ 27 Jahre	2000, 1010 bis 1 ‰ Eiweiß.	185 mm	0,047	0,074	—	36,4	80	20	63,3	Keine Urämie; typ. Fall von genuiner Schrumpfniere; Herzhypertrophie. Blutkörperchenzucker 0.
13	Schrumpfniere, Arteriosklerose, Myocarditis	Z., ♀ 56 Jahre	Pat. läßt Urin ins Bett, $^1/_4$ ‰ Eiweiß.	145 mm	0,153	0,129	—	36,3	84	20	61,6	Starke Dyspnoe, Ödeme; schon seit Jahren krank; früher Hemiplegie, jetzt keine Lähmung mehr. Blutkörperchenzucker **0,193 %**.

Tabelle I (Fortsetzung).

Lfd. Nr.	Diagnose	Name, Geschlecht, Alter	Harn	Blutdruck (nach Riva Rocci)	Traubenzuckergehalt im Gesamtblut %	Traubenzuckergehalt im Plasma %	Krankheitsausgang	Temp. °C z. Zeit der Entnahme	Puls z. Zeit der Entnahme	Resp. z. Zeit der Entnahme	Plasmagehalt %	Bemerkungen
14	Arteriosklerose, Schrumpfniere, Myocarditis	W., ♀ 69 Jahre	Wenig Urin, spez. Gew. um 1017.	240 mm	0,065	0,102	—	36,4	92	20	61,1	Dyspnoe; geringe hypostat. Bronchitis; irregulärer Puls; keine Urämie. Blutkörperchenzucker 0,008 %.
15	Nephritis chron. hämorrhagic., Arteriosklerose, Urämia (chron.)	B., ♂ 43 Jahre	Sediment viel rote Blutkörperchen. 4 ‰ Eiweiß.	180 mm	0,090	0,110	† 1 Tag später.	normal	—	—	75,6	Seit 18 Jahren nierenleidend; seit 4 Monat. Ödeme und uräm. Symptome; stark dyspnoisch, ganz unklar. Blutkörperchenzucker 0,069 %.

Unter Nr. 1 und 2 haben wir die Untersuchungen bei einem Patienten angeführt, bei dem der Blutzucker einmal bei einem beträchtlich erhöhten, das andere Mal bei einem nur wenig erhöhten resp. annähernd normalen Blutdruck bestimmt wurde. Auffallend ist nun, daß gerade bei dem niedrigen Blutdruck eine starke Vermehrung des Blutzuckers und bei dem hohen Blutdruck ein normaler Blutzuckerwert vorhanden war. Es geht also schon aus den Untersuchungen bei diesem Patienten hervor, daß eine Hypertension keine Blutzuckererhöhung im Gefolge haben und dem höheren Druck nicht stets der höhere Blutzuckerwert entsprechen muß. Im Gegenteil stiegen hier mit sinkendem Blutdruck die Blutzuckerwerte sogar noch an, während zu gleicher Zeit der Allgemeinzustand des Patienten sich verschlechterte und Dyspnoe und urämische Symptome auftraten.

Von den Patienten, die dyspnoische oder urämische Symptome aufwiesen, hatte nur Patient Nr. 14 keine Vermehrung des Blutzuckers, bei Patient Nr. 11 und 15 ist der Zuckergehalt an der oberen Grenze des Normalen resp. auch schon als erhöht zu betrachten. Da die Patienten Nr. 14 und 15 zu gleicher Zeit einen ziemlich hohen Blutdruck hatten, so beweisen sie weder etwas für die eine noch die andere Theorie und scheiden deshalb bei der Beurteilung der Frage, ob die

Hypertension oder Urämie resp. Dyspnoe eine Hyperglykämie im Gefolge haben, ganz aus.

Auch aus dem Untersuchungsergebnis von Fall 11, woselbst der Blutdruck nur gering erhöht war und der Blutzucker an der oberen Grenze des Normalen sich befand, kann man nur den Schluß ziehen, daß es bei Urämischen nicht stets zu einer Blutzuckererhöhung kommen muß. Im übrigen aber, — und dies ist zu betonen —, war bei den sämtlichen anderen nierenkranken Patienten, die dyspnoisch oder urämisch waren, eine Erhöhung des Blutzuckers deutlich zu erkennen (Nr. 2, 6, 13, 15).

Von den nicht dyspnoischen resp. urämischen Patienten wiesen Patient Nr. 1, 9, 10, 12 je einen normalen, dagegen Patient Nr. 3, 4, 5, 7 und 8 je einen erhöhten Blutzuckergehalt auf. Es würden demnach die Untersuchungsresultate der Patienten Nr. 3, 4, 5, 7 und 8 dafür sprechen, daß bei Nephritis ohne Dyspnoe und Urämie abnorm hohe Blutzuckerwerte gefunden werden können. Patienten Nr. 7 und 8 scheiden jedoch bei einer Beurteilung unserer Meinung nach sofort wieder aus, da bei Patient Nr. 7 eine chronische Bleivergiftung und bei Fall 8 mäßiges Fieber bestand, beides Momente, die allein schon den Blutzucker zu steigern imstande sind. Bei Patient Nr. 5 war eine ausgesprochene Arteriosklerose vorhanden, bei 3 starke Ödeme und bei 4 eine alte Hemiplegie.

Eine Abhängigkeit des Blutzuckergehaltes von der Höhe des Blutdruckes kann nun aber auch bei diesen 5 Fällen nicht angenommen werden, da bei zwei Patienten (Nr. 4 und 8) ein normaler, bei den übrigen drei Patienten ein mehr oder weniger erhöhter Blutdruck gefunden wurde.

Normale Blutdruckwerte (d. h. nicht über 150 mm Hg) wurden bei 5 nierenkranken Patienten (Nr. 2, 4, 8, 9 und 13) festgestellt. Trotzdem fand sich bei all diesen, mit Ausnahme von Patient Nr. 9, eine Vermehrung des Blutzuckers, ja bei Patient Nr. 13 ist der Blutzuckergehalt der höchste der ganzen Tabelle. Auch ist noch ganz besonders hervorzuheben, daß bei dem letztgenannten Patienten, ebenso bei Patient Nr. 5, der Zuckergehalt des Gesamtblutes größer war als der des Plasmas. Wie wir früher schon betont haben, ist dies ein seltenes Vorkommnis, es weist aber wieder darauf

Tabelle II.

Lfd. Nr.	Diagnose	Name, Geschlecht, Alter	Harn	Blutdruck (Riva Rocci)	Traubenzuckergeh. im Gesamtblut %	Traubenzuckergeh. im Plasma %	Krankheitsverlauf	Temp. °C z. Zeit der Entnahme	Puls z. Zeit der Entnahme	Resp. z. Zeit der Entnahme	Plasmagehalt des Blutes %	Bemerkungen
1	Arteriosklerose; Apoplexie (Aphasie, Hemipl. dextr.)	H., ♀ 68 Jahre	o. B.	normal	0,99	—	Langsame Besserung	36,2	84	20	—	Bereits die 2. Apoplexie; die 1. vor 10 Jahren, die 2. vor 4 Monaten. Sprache fast unverständlich.
2	Arteriosklerose; Apoplexie. Hemipl. sin.	M., ♂ 41 Jahre	o. B.	do.	0,094	—	—	36	60	20	—	Blut 5 Tage nach apoplektischem Anfall entnommen, keine Aphasie, am Tage der Entnahme bereits klarer und sich besser füllend.
3	Arteriosklerose; Apoplexie (Hemipl. sin.)	G., ♂ 59 Jahre	o. B.	180 mm	0,097	—	—	37	84	16	—	Anamnestisch: Blei. Bereits vor 3 Jahren ein Schlaganfall, doch ohne Lähmung.
4	Arteriosklerose; Apoplexie (Hemipl. dextr.)	E., ♂ 54 Jahre	o. B.	normal	0,092	—	—	36	88	20	—	2 ½ Wochen nach Anfall entnommen.
5	Arteriosklerose; Apoplexie (alte Hemiplegie)	N., ♂ 57 Jahre	o. B.	do.	0,095	—	—	36,6	60	20	—	Keine Sprachstörung. Parese der mim. Gesichtsmuskeln.
6	Arteriosklerose; Apoplexie (Aphasie)	W., ♀ 64 Jahre	o. B.	do.	0,087	—	Besserung	36	84	20	—	6 Tage nach Anfall entnommen. Vor 1 Monate schon ein Schlaganfall. Aphasie und Zwangslachen.
7	Arteriosklerose; Apoplexia paralytica	G., ♂ 38 Jahre	o. B.	do.	0,103	—	—	38,1	98	25	—	Am 6. Tage nach Anfall entnommen. Nach syphilit. Infekt. Incontinent. alv. et urinae.
8	Arteriosklerose; Encephalomalacia Apoplexie	H., ♂ 50 Jahre	o. B.	210 mm	0,100	0,115	—	36	74	16	57,7	Alkoholismus: + Zwangslachen.

hin, daß es nicht genügend ist, nur den Plasmazucker zu bestimmen, sondern daß bei wissenschaftlichen Untersuchungen sowohl der Blut- als der Plasmazucker nebeneinander zu bestimmen sind.

Alles in allem genommen scheinen also die Untersuchungen der Tabelle I mehr dafür zu sprechen, daß die erhöhten Blutzuckerwerte nicht durch die Nephritis an und für sich, sondern durch Dyspnoe, Urämie und Arteriosklerose hervorgerufen werden. Und wenn wir dann noch die in der Tabelle I angeführten Blutzucker- mit den Blutdruckwerten vergleichen, so finden wir absolut keinen Paralellismus zwischen der Höhe der Hypertension und dem Grad der Hyperglykämie.

Um über den Blutzuckergehalt bei Patienten mit Arteriosklerose ohne Störungen von seiten der Nierenfunktion Klarheit zu bekommen, haben wir bei einer ganzen Reihe solcher Blutzuckerbestimmungen ausgeführt, von welchen ein Teil normale und ein Teil erhöhte Blutdrucke aufwies. Tabelle II gibt über diese Untersuchungen Aufschluß.

Bei einer Durchsicht dieser Tabelle ergibt sich, daß die Blutzuckerwerte bei Arteriosklerose meist erhöht sind oder aber an der oberen Grenze des Normalen sich bewegen. Die Höhe des Blutdrucks scheint keinen Einfluß auf den Grad der Hyperglykämie ausgeübt zu haben, da bei den beiden Patienten (Nr. 3 und 8) der Zuckergehalt des Blutes bei einem abnorm gesteigerten Blutdruck nicht höher als bei den anderen, die einen normalen Blutdruck hatten, war. Patient Nr. 7 hatte bei der Blutentnahme geringe Temperatursteigerung, es wird natürlich auch dieses Moment neben der Arteriosklerose zu der Hyperglykämie beigetragen haben.

Da nun bei sämtlichen Patienten der Tabelle II neben der Arteriosklerose noch eine Apoplexia cerebri oder andere pathologische Prozesse des Gehirns vorhanden waren, so lag es nahe, auch Blutzuckeruntersuchungen bei Patienten, die an nervösen und Gehirnaffektionen litten, auszuführen. Über das Resultat dieser Untersuchungen gibt Tabelle III Aufschluß.

Den höchsten Grad von Hyperglykämie wies hier der Patient Nr. 1 auf, bei dem es sich um durch Arteriosklerose hervorgerufene Veränderungen im Gehirn handelt. Wir glauben,

Tabelle III.

Lfd. Nr.	Diagnose	Name, Geschlecht, Alter	Harn	Traubenzuckergehalt im		Krankheitsverlauf	Temp. °C	Puls	Resp.	Plasmagehalt des Blutes	Bemerkungen
				Gesamtblut %	Plasma %		zur Zeit der Entnahme			%	
1	Arteriosklerose; Encephalomalacia. (Aphasia, Hemiparesis dextr. sensor. Aphasie)	P., ♂ 56 Jahre	o. B.	0,138	—	Zunehmende Demenz.	36,6	92	20	—	3 Bestimmungen innerhalb 5 Stunden ergaben die gleichen Werte, im nüchternen Zustande und nach Fleischnahrung, offenbar stark dement.
2	Paralysis progress.	B., ♂ 38 Jahre	o. B.	0,096	0,124	—	36,1	92	20	60,3	Typische Paralyse. Leichte l. Facialisparese, Zunge gering nach rechts abweichend. (Incont. alv. et urinae.)
3	Lues cerebri (Paralys. progress. incipiens)	B., ♂ 29 Jahre	o. B.	0,063	0,082	—	36	84	22	—	Kopfschmerzen, leicht. Silbenstolpern.
4	Meningitis tuberculos.	H., ♂ 20 Jahre	o. B.	0,113	—	† 18 Std. nach der Entnahme	38,7	96	28	—	Typisches Krankheitsbild.
5	do.	Sch., ♀ 46 Jahre	o. B.	0,129	—	† 3 Tage nach der Entnahme	37,8	104	20	—	Typisches Krankheitsbild.
6	Chorea senil. (Huntington); Arteriosklerose	L., ♂ 60 Jahre	o. B.	0,099	—	—	36,1	90	20	—	Die Sprache sehr erschwert, schwierige Worte nicht zu sprechen, dement.
7	Paralysis agitans	Sch., ♂ 39 Jahre	o. B.	0,096	—	—	36,2	60	16	—	Typischer Fall, starker Speichelfluß.
8	Spastische, luetische Spinalparalyse	K., ♂ 35 Jahre	o. B.	0,079	—	—	36,4	54	20	—	Typisches Krankheitsbild, Leber: o. B.
9	Multiple Sklerose	W., ♂ 26 Jahre	o. B.	0,075	—	—	n.	n.	n.	—	Typischer Fall.
10	Tabes dorsalis	Fr., ♂ 47 Jahre	o. B.	0,078	0,102	—	36,5	80	20	55,8	Ohne Affektionen des Gehirns.
11	Tabes dorsalis incipiens	P., ♂ 52 Jahre	o. B.	—	0,100	—	36,8	80	20	61,9	Ohne Affektionen des Gehirns.

daß an dem Zustandekommen der Hyperglykämie die Arteriosklerose des Gehirns bei dem genannten Patienten bei weitem die Hauptschuld trägt, da sie sehr schwerer Natur und viel stärker als bei dem Patienten Nr. 8 der Tabelle II war.

Bei den Gehirn- und Rückenmarkserkrankungen scheint im allgemeinen der Blutzuckergehalt sich verschieden zu verhalten. So ist z. B. bei Patient Nr. 3 (Lues cerebri), Nr. 9 (Multiple Sklerose) der Blutzuckergehalt nicht erhöht. Auch ist er bei allen in der Tabelle angeführten Rückenmarkserkrankungen (Tabes dorsalis, spastische Spinalparalyse) normal. Eine Erhöhung fand sich dagegen bei einem Fall von progressiver Paralyse, Huntingtonscher Chorea kompliziert mit Arteriosklerose, und Paralysis agitans. Ziemlich beträchtlich war der Grad der Hyperglykämie bei zwei Fällen von tuberkulöser Meningitis.

Es wird demnach bei pathologischen Prozessen im Gehirn sehr darauf ankommen, wo dieselben sich abspielen und welcher Natur sie sind, damit sie eine Hyperglykämie hervorbringen können. Bei der tuberkulösen Meningitis wird natürlich bei dem Zustandekommen der Hyperglykämie außer der Lokalisation auch noch die Hyperthermie und Toxinwirkung eine Rolle spielen.

Wir fassen das Resultat unserer Versuche dahin zusammen, daß Nierenentzündungen für sich allein nicht zu einer Hyperglykämie führen müssen. Besteht aber trotzdem bei einer Nierenentzündung ein vermehrter Blutzuckergehalt, so ist derselbe in der Regel durch andere gleichzeitig bestehende pathologische Krankheitsprozesse verursacht. Am meisten kommen als solche dabei Arteriosklerose, Dyspnoe, urämisches Koma oder eine Wirkung von infektiösen oder anderen Toxinen in Betracht. Eine Abhängigkeit der Hyperglykämie von der Hypertension konnte nicht festgestellt werden. Wir glauben infolgedessen auf Grund unserer Untersuchungen nicht, daß eine Abhängigkeit rep. Zusammenhang der Hyperglykämie mit der Hypertension besteht und schließen uns in dieser Beziehung den Ansichten von Stilling, Weiland und Frank an.

Über das Natrium- und das Carbonation im Serum. Beitrag zur Frage des „nicht diffusiblen Alkalis“ im Serum.

Von

Peter Rona und Paul György.

(Aus dem biochemischen Laboratorium des städtischen Krankenhauses am Urban, Berlin.)

(Eingegangen am 23. Dezember 1912.)

I. Nach der in der Literatur verbreiteten Ansicht ist die Hauptmenge des „Alkalis“ im Serum resp. im Blut in nicht diffusiblem Zustande vorhanden. Um genauere Kenntnisse in dieser Frage zu gewinnen, zunächst vor allem im Hinblick auf die undissoziierten Natrium-Eiweißverbindungen, sind die vorliegenden Untersuchungen vorgenommen worden.

Die erste Reihe der Versuche sollte auf dem Wege der Kompensationsdialyse über den Zustand des Natriums im Serum orientieren.

Die Anordnung der Versuche war folgende: 70 ccm Pferdeblutserum dialysierten bei Zimmertemperatur in schmalen Glaszylindern gegen 50 ccm Außenflüssigkeit, die wechselnde Mengen NaCl, ferner ein Phosphatgemisch von primärem und sekundärem Phosphat 1:7 zu $^1/_{70}$m enthielt. Bestimmt wurde nun vor der Dialyse der Natriumgehalt des Serums und der Natriumgehalt der Außenflüssigkeit (nach Entfernung der Phosphorsäure), wobei das Natrium als Chlorid zur Wägung kam. Nach $1^1/_2$ bis 4 tägiger Dialyse wurden dann die Außenflüssigkeiten verascht, in dem wässerigen Aschenauszug zunächst das Natrium und Kalium zusammen als Chloride bestimmt, dann das Kalium als Kaliumplatinchlorid gewogen und nach Abzug des entsprechenden KCl-Gewichtes das Gewicht des NaCl erhalten. Wie die Versuche lehrten, stellt sich das Salzgleichgewicht schon bald, bereits in den ersten Tagen der Dialyse ein. Hingegen beobachtet man einen langsam zunehmenden Übertritt von

Wasser ins Serum mit fortschreitender Dialyse infolge der wasseranziehenden Kraft der Eiweißkörper.

Die einzelnen Versuche verliefen folgendermaßen[1]).

Versuch 1.

Na-Gehalt in der Außenflüssigkeit in %; g			
	sofort		nach 4 Tagen
I	a) 0,4139	b) 0,4166	0,3484
II	a) 0,3585	b) 0,3686	0,3432
III	a) 0,2649	b) 0,2659	0,2980

Na-Gehalt des Serums: a) 0,3059%, b) 0,2980%; im Mittel 0,3019%. Der Na-Gehalt nahm demnach in der Außenflüssigkeit I stark ab, in II nur wenig ab, in III zu. Der Wert des diffusiblen Na wird zwischen den Werten 0,3635% und 0,2654% liegen.

Eine genaue Berechnung für das diffusible Natrium im Serum läßt sich aus der Gleichung $\frac{b(A+B)-aB}{A}$ gewinnen, wenn A Teile gegen B Teile Außenflüssigkeit dialysieren und der Prozentgehalt der Außenflüssigkeit vor der Dialyse a, nach Abschluß der Dialyse b ist. Auf diese Weise finden wir für das diffusible Natrium im Serum in I 0,3007%, in II 0,3287%, in III 0,3213%, im Mittel 0,3169%, während der Na-Gehalt des Serums direkt zu 0,3019% gefunden worden ist.

Versuch 2.

Na-Gehalt in der Außenflüssigkeit in %; g		
	sofort	nach 1 ½ Tagen
I	0,4234	0,3692
II	0,3623	0,3397
III	0,2760	0,3056

Na-Gehalt des Serums 0,3098%.

In den Außenflüssigkeiten I und II hat der Na-Gehalt ab-, in III zugenommen. Der Wert des diffusiblen Na liegt daher zwischen 0,3623 und 0,2760%.

Aus den experimentell ermittelten Daten berechnet sich der Gehalt an diffusiblem Na im Serum aus I 0,3305%, aus

[1]) Die unter a) und b) angeführten Zahlen sind Resultate von zwei Untersuchungen derselben Flüssigkeit.

II 0,3236 %, aus III 0,3276 %, im Mittel 0,3272 %, während im Serum direkt 0,3094 % Na gefunden worden ist.

Versuch 3.

Na-Gehalt in der Außenflüssigkeit in %; g		
	sofort	nach 3 Tagen
I	0,4200	0,3681
II	0,3537	0,3405
III	0,2807	0,3072

Im Serum gefunden 0,3104 % Na.

Der Na-Gehalt nahm in den Außenflüssigkeiten I und II ab, in III zu. Der Wert des diffusiblen Na liegt demnach zwischen 0,3537 % und 0,2807 %.

Aus den experimentell ermittelten Zahlen in den Außenflüssigkeiten findet man für das diffusible Natrium im Serum in I 0,3310 %, in II 0,3311 %, in III 0,3261 %, im Mittel 0,3294 %, während im Serum direkt 0,3104 % gefunden wurde.

Versuch 4.

Na-Gehalt in der Außenflüssigkeit in %; g		
	sofort	nach 3 Tagen
I	0,4200	0,3676
II	0,3578	0,3405
III	0,2327	0,2843

Na-Gehalt im Serum 0,3057 %.

Der Na-Gehalt nahm in der Außenflüssigkeit I stark ab, in II nur wenig ab, in III zu. Der Wert des diffusiblen Na liegt demnach zwischen den Werten 0,3578 und 0,2327 %.

Die Berechnung aus dem Na-Gehalt der Außenflüssigkeiten vor und nach der Dialyse ergibt für das diffusible Natrium des Serums aus I 0,3287 %, aus II 0,3281 %, aus III 0,32115 %, im Mittel 0,3260 %, während im Serum direkt 0,3057 % Na gefunden wurde.

Aus allen diesen Versuchen ergibt sich, daß die direkt im Serum gefundene Menge Natrium keineswegs größer ist als die für das diffusible Natrium gefundene und daher, innerhalb der Fehlergrenzen der Methodik, das Natrium im Serum als frei diffusibel angesehen werden muß. Ja, nach den Ergebnissen der

Kompensationsdialyse müßte der Gehalt noch etwas (5 bis 7%) größer sein, als er bei der direkten Analyse gefunden worden ist. Da dieser Punkt von Interesse für die Löslichkeit der Salze im Serum ist, sollen auch die gefundenen Zahlen für NaCl + KCl mitgeteilt werden. Diese Zahlen haben insofern eine größere Genauigkeit als die vorherigen, als die durch die getrennte Bestimmung der neben viel Natrium äußerst geringen Kaliummengen verursachten Analysenfehler wegfallen.

Versuch 1.

	NaCl in der Außenflüssigkeit vor der Dialyse %		NaCl + KCl in der Außenflüssigkeit nach der Dialyse %	
I	a) 1,0520	b) 1,0590	a) 0,9605 [1]	b) 0,9685 [1]
II	a) 0,9110	b) 0,9370	a) 0,9225	b) 0,9220
III	a) 0,6740	b) 0,6760	a) 0,8105	b) 0,8085

Aus diesen Daten ergibt sich für NaCl + KCl im Serum im Mittel aus allen Versuchen 0,9103%, während die direkte Bestimmung des KCl + NaCl im Serum 0,8485% ergab[2]).

Versuch 2.

	NaCl in der Außenflüssigkeit vor der Dialyse %	NaCl + KCl in der Außenflüssigkeit nach der Dialyse %
I	1,0765	0,9860
II	0,9210	0,9110
III	0,7015	0,8225

Aus diesen Zahlen ergibt sich für NaCl + KCl im Serum im Mittel aus allen Versuchen 0,9110%, während die direkte Bestimmung des NaCl + KCl im Serum 0,8604% betrug.

Versuch 3.

	NaCl in der Außenflüssigkeit vor der Dialyse %		NaCl + KCl in der Außenflüssigkeit nach der Dialyse %	
I	a) 1,0585	b) 1,0765	a) 0,9940	b) 0,9880
II	a) 0,8990	b) 0,8985	a) 0,8895	b) 0,9080
III	a) 0,7140	b) 0,7130	a) 0,8300	b) 0,8225

[1]) a) Nach 3 Tagen, b) nach 4 Tagen.

[2]) Die Zahlen bedeuten natürlich nicht den Gehalt von NaCl und KCl im Serum, sondern den von Na und von K als Chloride bestimmt.

Aus diesen Daten ergibt sich für NaCl + KCl im Serum im Mittel aus allen Versuchen 0,9139 %, während die direkte Bestimmung des KCl + NaCl im Serum 0,8604 % betrug.

Versuch 4.

	NaCl in der Außenflüssigkeit vor der Dialyse %		NaCl + KCl in der Außenflüssigkeit nach der Dialyse %	
I	a) 1,0590	b) 1,0760	a) 0,9920	b) 0,9985
II	a) 0,9110	b) 0,9080	a) 0,9070	b) 0,9225
III	a) 0,5960	b) 0,5870	a) 0,7675	b) 0,7780

Aus diesen Daten ergibt sich für NaCl + KCl im Serum im Mittel aus allen Versuchen 0,9214 %, während die direkte Bestimmung des KCl + NaCl im Serum 0,8532 % ergab.

Die Versuche zeigen demnach, daß der Na- bzw. Na + K-Gehalt des Serums niedriger ist, als es nach den mittels der Kompensationsmethode gewonnenen Werten zu erwarten wäre, d. h. das Natrium steht mit einer in bezug auf Na höher konzentrierten Lösung in Gleichgewicht, als es der im Serum gefundenen Natriumkonzentration entsprechen würde. Wenn auch die Unterschiede nur gering sind, sie betragen etwa 5 bis 7 %, weisen sie auf die Möglichkeit hin, daß für das Natrium (und Kalium) nicht das Gesamtvolumen des Serums in Betracht kommt, sondern das von den Eiweißkörpern eingenommene in Abzug gebracht werden muß. Auf ähnliche Verhältnisse stießen wir bereits bei den Untersuchungen über den Zustand des Cl im Serum. Naturgemäß können die Differenzen nur klein sein, so daß diese Schlußfolgerungen nur mit einiger Reserve gezogen werden dürfen; die stets nach einer Richtung fallenden Daten der Analyse sprechen jedoch sehr zugunsten der erwähnten Ansicht, wenn auch die von Donnan[1]) entwickelten theoretischen Anschauungen bei der Erklärung der gefundenen Tatsache nicht außer acht gelassen werden dürfen.

II. Noch in einem anderen physiologisch wichtigen Problem konnte die Methode der Kompensationsdialyse herangezogen werden: in der Frage über das Verhalten der Gesamt-Kohlen-

[1]) F. G. Donnan, Theorie der Membrangleichgewichte und Membranpotentiale bei Vorhandensein von nicht dialysierenden Elektrolyten. Zeitschr. f. Elektrochem. 17, 572, 1911.

säure im Serum. Zu diesem Zwecke wurden 70 ccm Serum vom Pferd gegen 50 ccm Natriumbicarbonatlösung von wechselnder, aber genau bekannter Konzentration dialysiert. Außerdem enthielt die Außenflüssigkeit ein Phosphatgemisch (1 primäres 7 sekundäres Phosphat) zu ca. $^m/_{60}$ und so viel Kochsalz, daß die Lösung mit dem Serum isotonisch gemacht war. Bestimmt wurde die gesamte CO_2-Menge gewichtsanalytisch nach Fresenius-Classen durch Austreiben des Gases mittels Säure zunächst im Serum, dann in der Außenflüssigkeit vor und nach Abschluß der Dialyse. Die Versuche wurden bei Zimmertemperatur ausgeführt. Sowohl Serum als Außenflüssigkeit waren von einer Schicht Toluol bedeckt. Einige der folgenden Versuche hat Herr Dr. D. Takahashi ausgeführt.

Versuch 1.

	CO_2 in der Außenflüssigkeit in $^0/_0$; g		
	sofort	nach 24 Std.	nach 48 Std.
I	0,1742	0,1583	0,1489
II	0,1336	0,1342	0,1340
III	0,1021	0,1195	0,1250

Die Gesamt-CO_2-Menge nahm in I ab, in III zu, in II blieb sie unverändert. Die diffusible CO_2-Menge beträgt demnach ca. 0,1340 $^0/_0$. Die direkte Bestimmung der CO_2-Menge im Serum ergab 0,1384 $^0/_0$. Aus den 48stündigen Versuchen berechnet sich als Mittelwert für die diffusible CO_2 des Serums 0,1356 $^0/_0$ CO_2.

Versuch 2.

	CO_2 in der Außenflüssigkeit in $^0/_0$; g		
	sofort	nach 40 Std.	nach 50 Std.
I	0,1742	0,1500	0,1540
II	0,1336	0,1330	0,1332
III	0,1021	0,1223	0,1240

Die Gesamt-CO_2-Menge nahm in I ab, in III zu; in II blieb sie unverändert. Die diffusible CO_2-Menge beträgt demnach ca. 0,1330 $^0/_0$. Die direkte Bestimmung der CO_2-Menge im Serum ergab 0,1384 $^0/_0$. Aus den 50stündigen Versuchen berechnet sich als Mittelwert für die diffusible CO_2-Menge des Serums 0,1374 $^0/_0$.

Versuch 3.

CO_2 in der Außenflüssigkeit in $^0/_0$; g			
	sofort	nach 30 Std.	nach 48 Std.
I	0,1268	0,1286	0,1304
II	0,1168	0,1200	0,1255

Die Gesamt-CO_2-Menge nahm in I ein wenig, in II stark zu. Die diffusible CO_2-Menge beträgt demnach ca. 0,1300 $^0/_0$. Die direkte Bestimmung der CO_2-Menge im Serum ergab 0,1297 $^0/_0$ (nach 48 Stunden 0,1290 $^0/_0$, nach 4 Tagen 0,1250 $^0/_0$) Aus dem 48stündigen Versuch berechnet sich der Wert der diffusiblen CO_2 des Serums zu 0,1317 $^0/_0$.

Versuch 4.

CO_2 in der Außenflüssigkeit in $^0/_0$; g			
	sofort	nach 45 Std.	nach 48 Std.
I	0,1522	0,1300	0,1318
II	0,1268	0,1254	0,1283
III	0,1168	0,1226	0,1279

Die Gesamt-CO_2-Menge nahm in I ab, in III zu, in II blieb sie (fast) unverändert. Die diffusible CO_2-Menge beträgt demnach ca. 0,1270 $^0/_0$. Die direkte Bestimmung der CO_2-Menge im Serum ergab 0,1286 $^0/_0$. Aus dem 48stündigen Versuch berechnet sich der Wert der diffusiblen CO_2 des Serums zu 0,1217 $^0/_0$.

Versuch 5.

CO_2 in der Außenflüssigkeit in $^0/_0$; g		
	sofort	nach 48 Std.
I	0,1888	0,1583
II	0,1514	0,1340
III	0,0950	0,1108

Die Gesamt-CO_2-Menge nahm in I stark, in II weniger ab, in III zu. Die diffusible CO_2-Menge liegt demnach bei ca. 0,1300 $^0/_0$. Die Menge des Gesamt-CO_2 im Serum betrug 0,1279 $^0/_0$. Aus dem 48stündigen Versuch berechnet sich der Wert für die diffusible CO_2 des Serums zu 0,1270 $^0/_0$.

Versuch 6.

CO_2 in der Außenflüssigkeit in %; g		
	sofort	nach 35 Std.
I	0,1522	0,1435
II	0,1336	0,1300
III	0,1206	0,1244

Die Gesamt-CO_2-Menge nahm in I stark, in II nur wenig ab, in III zu. Die diffusible CO_2-Menge liegt bei ca. 0,1310%. Die Menge des Gesamt-CO_2 im Serum betrug 0,1316%. Aus den 35stündigen Versuchen berechnet sich der Mittelwert für die diffusible CO_2 des Serums zu 0,1293%.

Ferner wurde in einigen Versuchen der Gesamt-CO_2-Gehalt des Serums nach erfolgter Dialyse mit dem der Außenflüssigkeit verglichen.

Versuch 7.

CO_2-Gehalt nach 35stündiger Dialyse in %; g	
im Serum	in der Außenflüssigkeit
0,1446	0,1435
0,1286	0,1296
0,1236	0,1244

Versuch 8.

CO_2-Gehalt nach 45stündiger Dialyse in %; g	
im Serum	in der Außenflüssigkeit
0,1380	0,1300
0,1272	0,1254
0,1232	0,1226

Versuch 9.

CO_2-Gehalt nach 48stündiger Dialyse in %; g	
im Serum	in der Außenflüssigkeit
0,1394	0,1320
0,1286	0,1283
0,1250	0,1279

Die Werte zeigen innerhalb der Analysenfehler eine befriedigende Übereinstimmung.

Eine gewisse Unsicherheit in diesen Versuchen verursacht der Umstand, daß das Verhältnis von HCO_3 zu H_2CO_3 in der Innenflüssigkeit und der Außenflüssigkeit nicht genau dasselbe ist. Infolgedessen ist es auch nicht angängig, von einem Diffusionsgefälle der gesamten Kohlensäure zu sprechen, sondern es ist auseinanderzuhalten das Diffusionsgefälle der H-Ionen, der HCO_3-Ionen und des H_2CO_3-Moleküls von innen nach außen und umgekehrt. Das wirkliche Diffusionsgleichgewicht tritt ein, wenn alle die drei Ionen- bzw. Molengattungen untereinander im Diffusionsgleichgewicht stehen. Wir können nach unseren Erfahrungen annehmen, daß in 24 bis 48 Stunden dieser Zustand eingetreten ist. Da die wahre Reaktion unseres Bicarbonatgemisches jedoch sehr nahe der des Serums ist, so wird auch die H-Ionenkonzentration des Serums nach Eintritt des Gleichgewichtes von der anfänglichen kaum wesentlich verschieden sein, so daß die Bedingungen, die das Verhältnis HCO_3 zu H_2CO_3 regulieren, zum Schluß der Dialyse im Serum in guter Annäherung dieselben wie im natürlichen Zustande sind. Dazu kommt noch, daß bei einer Reaktion, wie sie hier in Betracht kommt ([H] ca. $0{,}1 \cdot 10^{-7}$), die freie CO_2 nur 3 bis 5% der gesamten Kohlensäure ausmacht, so daß die etwaigen Schwankungen der freien CO_2 nur einen sehr geringfügigen Einfluß auf die Analyse haben können.

Jedenfalls sprechen die Versuchsergebnisse dafür, daß, wenn nicht die ganze Menge, so jedenfalls der größte Teil der (Gesamt-) Kohlensäure im Serum als frei diffusibel angesehen werden muß. Zu dem gleichen Resultat kommt auf Grund theoretischer Betrachtungen auch L. J. Henderson[1]). Wie nämlich aus der Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes resp. des Serums und der Ionisationskonstante der Kohlensäure berechnet werden kann, ist die molekulare Konzentration des Natriumbicarbonats im Plasma annähernd 15mal so groß wie die der freien Kohlensäure, was durch Einsetzen der entsprechenden Werte in die Gleichung

$$[H^{\cdot}] = k \frac{H_2CO_3}{NaHCO_3}$$

[1]) Vgl. Ergebnisse d. Physiol. 8, 274 u. 316, 1909.

ersichtlich ist. Wahrscheinlich liegt nach Henderson dieser Wert unter normalen Verhältnissen zwischen 10:1 und 20:1. Da nach den bisher vorliegenden Analysen die freie Kohlensäure in diesen Verhältnissen zu der Menge der gesamten Kohlensäure steht, ist ein „strenger Beweis gewonnen, daß Kohlensäure im Blutplasma sehr reichlich, wenn nicht fast ausschließlich als Kohlensäure, Natriumbicarbonat und besonders als Ion HCO_3" oder mit anderen Worten „in einfacher anorganischer Form vorhanden ist". Auch wenn wir mit L. Michaelis[1]) die Dissoziationsrestkurve der Kohlensäure betrachten, kommen wir zu einem gleichen Resultat. Setzen wir in der Gleichung

$$\varrho = \frac{[H^{\cdot}]}{k + [H^{\cdot}]}$$

(wo ϱ den Dissoziationsrest — das Verhältnis des undissoziierten Anteils der Säure zur Gesamtmenge der Säure, k die Dissoziationskonstante der Kohlensäure bedeutet) die entsprechenden Werte, unter Berücksichtigung des Dissoziationsgrades des Natriumcarbonats, so finden wir für das Blutserum nach der von L. Michaelis durchgeführten Rechnung, daß darin 8,2 % der Gesamtkohlensäure frei und 91,8 % als Bicarbonat vorhanden sind; und zwar von letzterem 73,4 % als Bicarbonat-Ion, 18,4 % als undissoziiertes Natriumbicarbonat. Obgleich diese Zahlen wegen der nicht ganz genauen Kenntnis des Dissoziationsgrades des Bicarbonats und der Dissoziationskonstante der Kohlensäure bei 38° auf absolute Genauigkeit keinen Anspruch machen können, geben sie die tatsächlichen Verhältnisse der Größenordnung nach mit Sicherheit richtig wieder.

Die Feststellung, das das Natrium-Ion, wie auch die „Gesamtkohlensäure" jedenfalls zum größten Teil im Serum als frei diffusibel angesehen werden muß, steht teilweise mit älteren Angaben über die Nicht-Diffusibilität des größten Teiles des „Alkalis"[2]) in Widerspruch. In den diesbezüglichen Arbeiten von Zuntz, Loewy, Hamburger[3]) wird das Serum resp. Blut

[1]) Vgl. Ergänzungsband zu Oppenheimers Handbuch der Biochemie.

[2]) Darunter versteht Hamburger (l. c. S. 3) Na_2CO_3 (obgleich dieses Salz im Blute nicht existenzfähig ist) $NaHCO_3$, Na_2HPO_4, NaH_2PO_4, ferner Alkalialbuminat.

[3]) A. Loewy, Unters. üb. d. Alkalescenz des Blutes. Arch f. d. ges. Physiol. 58, 462, 1894. — A. Loewy und N. Zuntz, Einige Be-

im ursprünglichen oder wenig verdünnten Zustande zur Feststellung der „Alkalität“ mit Weinsäure bis zum Umschlagspunkt auf Lackmuspapier titriert.

Diese Titration, auch wenn man ihre Ausführung in dieser Weise gelten läßt, kann jedoch nur die säurebindenden Eigenschaften aller in der Flüssigkeit vorhandenen, dazu befähigten Stoffe, also auch die der stark säurebindenden Eiweißkörper im Serum oder Blut anzeigen, ein Schluß, den Zuntz und Loewy folgerichtigerweise auch gezogen haben, während Hamburger auf Grund seiner methodisch nicht ganz einwandfreien Versuche annimmt, daß der größte Teil des „Alkali“, und zwar 63 bzw. 81,7% im Serum resp. Blut nicht diffusibel ist.

Der Versuch, den Gürber[1]) in dieser Richtung mitgeteilt hat, kann auch nicht entscheidend in diesem Sinne verwertet werden. Gürber titriert mit Schwefelsäure einmal das Dialysat vom Serum gegen reines Wasser, dann die im Wasser aufgelöste Serumasche. Will man aus der Menge der verbrauchten Schwefelsäure nicht bloß einen Ausdruck für die „Alkalität“ der Flüssigkeiten, sondern Rückschlüsse auf die vorhandene Carbonatmenge, auf die es hier ankommt, gewinnen, so ist folgendes zu beachten. Im Dialysat wird (fast) nur Bicarbonat, in der Aschelösung „einfaches“ Carbonat oder ein Gemenge von Carbonat und Bicarbonat titriert; die Titration kann daher nur unter besonderen Kautelen bei Anwendung der passenden Indicatoren zu eindeutigen Resultaten führen. Hierüber fehlt aber in dem Versuch jedwede Angabe.

Daß Natrium-Eiweißverbindungen im Serum resp. im Blute vorhanden sein müssen, ergibt sich aus der sauren Natur der Eiweißkörper[2]). Bis zu welchem Grade diese jedoch undissoziiert bleiben, darüber fehlen uns bisher exakte Daten.

obachtungen über die Alkalescenzveränderungen des frisch entleerten Blutes. Ebenda S. 507. — C. Lehmann, Unterss. üb. d. Alkalescenz des Blutes. Ebenda S. 428. — H. J. Hamburger, Eine Methode z. Trennung u. quant. Best. des diffusibl. u. nichtdiffusibl. Alkali in serösen Flüssigkeiten. Arch. f. Physiol. 1898, 1.

[1]) Verhandlungen der Physik.-med. Gesellsch. in Würzburg 28, 145, 1894.

[2]) Vgl. hierzu L. J. Henderson, A note of the union of the proteins of serum with alkali. Amer. Journ. of Physiol. 21, 169, 1908.

Es ist aber kein Grund vorhanden, anzunehmen, daß gerade die Natrium-Eiweißverbindungen ganz bedeutend geringer dissoziiert seien als sämtliche sonst bekannten Natriumsalze.

Nehmen wir in erster Annäherung an, daß gleich den anderen Natriumsalzen des Serums die Dissoziation (Ionisation) eine weitgehende ist, so wird bei der Kompensationsdialyse, falls die Konzentration an Natriumionen innen und außen die gleiche ist, zur Verschiebung der Natriumkonzentration während der Dialyse kein Grund vorliegen. Ist die Konzentration an Natriumionen außen größer als innen, so wird die Na-Konzentration außen ab-, innen zunehmen. Ist die Konzentration innen größer als außen, so werden durch die Dialyse Natriumionen von innen nach außen befördert. Dabei ist folgendes zu beachten. Da das Eiweiß weder in freiem (neutralem) Zustande, noch als Ion die Membran passieren kann, so müssen nach dem Gesetz der Elektroneutralität, den negativen Eiweißionen äquivalente Mengen positiver Ionen, in diesem Falle Natriumionen, festgehalten werden, resp. es müssen für die verschwindenden Natriumionen (soweit diese zur Absättigung des Eiweißes bei der vorhandenen $H^{\cdot}$-Ionenkonzentration in Betracht kommen) andere positive Ionen (z. B. H-Ionen) eintreten. In dem ersteren Falle muß man von einer nichtdiffusiblen Natrium-Eiweißverbindung sprechen. Es fragt sich nur, wie viel von dem Gesamtgehalt des Natriums von den Eiweißionen in Beschlag genommen wird. Schon die Messungen von Henderson über die Verbindung vom Natrium mit den Eiweißkörpern des Serums zeigen, daß diese Menge nur gering ist. Henderson gibt ihre Konzentration auf etwa 0,001 n, und sie würden bei 18° (bei der Temperatur wurden alle Dialysenversuche angestellt) nur etwa $^1/_{20}$ Teil der Konzentration des Natriumbicarbonats betragen, die wiederum nur etwa den 10. Teil der im Serum vorhandenen NaCl-Menge ausmacht. Auch die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß diese theoretisch postulierte Menge des vom Eiweiß festgelegten Natriums so klein ist, daß sie innerhalb der Fehlergrenzen der von uns angewandten Methodik liegt. Faßt man das Eiweiß als eine einbasische Säure auf, oder besser gesagt als eine zwar mehrbasische, bei der aber die zweite und höhere Stufen der Dissoziation erst bei höherer Alkalität bemerkbar werden, so entspricht dem zu Erwartenden, daß die Menge des vom

Eiweiß festgehaltenen Natriums nur äußerst gering sein kann, so wichtig diese Verbindung für den Kohlensäuretransport auch sein mag.

Aus den hier mitgeteilten Untersuchungen ergibt sich demnach, daß, wenn auch nicht die gesamte, so doch jedenfalls praktisch die gesamte Menge des Natriums im Serum als diffusibel angenommen werden muß. Ferner geben die Versuche gewisse Anhaltspunkte dafür, daß die Eiweißkörper nicht in dem Maße wie Wasser als Lösungsmittel für das Natrium in Betracht kommen. Allerdings muß auch der bemerkenswerte Einfluß der nicht dialysierenden Elektrolyte auf die Verteilung der Ionen im Gleichgewichtszustand in der Innen- und Außenflüssigkeit in Betracht gezogen werden; doch glauben wir, deren Rolle in diesem speziellen Falle auf Grund der Annahmen von Donnan[1]) bei dem vorliegenden Konzentrationsverhältnis zwischen dem nicht diffusiblen und dem diffusiblen Salz nicht als nennenswert veranschlagen zu dürfen. Auch für die Gesamtkohlensäure zeigte es sich, daß deren Menge zumindest zum größten Teile in frei diffusibler Form vorhanden ist. Keineswegs soll damit geleugnet werden, daß ein Teil des Carbonations im Serum wohl in Form von Carbaminoproteinen[2]) festgelegt ist, dieser Teil kann jedoch nach den vorliegenden Untersuchungen nur klein sein[3]). Untersuchungen darüber sind im Gange.

---

[1]) l. c.

[2]) Vgl. M. Siegfried, Ergebnisse d. Physiol. 9, 347, 1909.

[3]) Was natürlich nichts gegen die physiologische Dignität dieser Verbindung aussagt.

Über die Verwendung von Rotkohlauszug als Indicator bei der colorimetrischen Messung der Wasserstoffionenkonzentration[1]).

Von

L. E. Walbum.

(Aus dem Statens Seruminstitut und dem Carlsberg Laboratorium, Kopenhagen.)

(Eingegangen am 24. Dezember 1912.)

Es sind die genuinen Proteinkörper und deren erste Spaltungsprodukte, die bei der colorimetrischen Messung der Wasserstoffionenkonzentration die größten Fehler verursachen, und die Bedeutung des Vorhandenseins dieser Körper ist in vielen Fällen so hervortretend, daß die colorimetrische Messung völlig unmöglich gemacht wird. Diesem Phänomen liegt nach S. P. L. Sörensen[2]) wahrscheinlich teils die Tatsache zugrunde, daß sowohl die Proteinkörper als auch viele von den am meisten zusammengesetzten Indicatoren kolloidaler Natur sind, teils der amphotere Charakter der Proteinkörper, der bedingt, daß sie sich sowohl mit basischen als mit sauren Farbstoffen vereinigen können, und da diese Verbindungen oft ihren eigenen Farbenton besitzen, wird es ersichtlich, daß derartige Umstände oft eine colorimetrische Vergleichung unmöglich machen. Jedoch werden nicht alle Indicatoren gleichstark von den Proteinkörpern beeinflußt; in besonders hohem Grade werden die zahlreichen, zu der Azogruppe gehörenden Indicatoren, die das wichtige Gebiet von $p_{H^{\cdot}} = 1{,}2$ bis $p_{H^{\cdot}} = 5{,}7$ beherrschen, beeinflußt.

---

[1]) Wird gleichzeitig in französischer Sprache in den Compt. rend. des trav. du lab. de Carlsberg **10**, Heft 2 veröffentlicht.

[2]) Compt. rend. des trav. du lab. de Carlsberg **8**, 82, 1909 und diese Zeitschr. **21**, 215, 1909 („Enzymstudien II").

Diesbezügliche Erwägungen haben meine Aufmerksamkeit auf ein Vorkommen in der Natur gelenkt, wo man in unmittelbarer Berührung mit genuinen Proteinkörpern stark konzentrierte Farbstofflösungen findet, und zwar in vielen Pflanzenzellen mit gefärbtem Zellsaft. In den farbstoffführenden Zellen (z. B. beim Rotkohl) findet der Farbstoff sich im Zellsafte gelöst, und dieser füllt oft den größten (mittleren) Teil der Zelle aus, während das völlig farblose Protoplasma wie ein Mantel ringsum, die Zellwand bekleidend, liegt. Da dieses Protoplasma völlig farblos ist, darf man vermuten, daß der Farbstoff des Zellsaftes vom genuinen Proteinkörper nicht absorbiert wird und mit demselben sich nicht zu farbigen Verbindungen vereinigen kann. Diese Verhältnisse ließen vermuten, daß eben ein solcher Farbstoff sich als Indicator bei colorimetrischen Wasserstoffionenkonzentrationsbestimmungen in proteinhaltigen Flüssigkeiten verwenden lassen würde, vorausgesetzt, daß er die übrigen, für einen verwendbaren Indicator notwendigen Eigenschaften besäße, d. h. einen genügend starken Umschlag hatte, daß der Farbenton nach passendem Stehenlassen der Versuchsmischungen sich nicht änderte, und daß schließlich das Resultat der Messung nicht oder jedenfalls nur unbeträchtlich von Toluol, Chloroform oder Neutralsalzen beeinflußt wurde.

Der Indicator wurde durch 48stündiges Ausziehen von 500 g fein geschnittenem Rotkohl mit 500 g 96$^0/_0$igem Alkohol unter bisweiligem Umrühren hergestellt; hierdurch wurde fast aller blauvioletter Farbstoff in Lösung gebracht, und der Indicator war nach Filtrieren durch Papier fertig zum Gebrauch. Da es sich vermuten ließ, daß ein derartiger Auszug mehrere Farbstoffe enthielt, wurde auf verschiedene Weise versucht, diese zu isolieren; es gelang durch Ausziehen des in Vakuum bis zum Trocknen eingeengten Auszuges mittels Äther, einen grünen, in Äther löslichen Farbstoff (Chlorophyll) zu isolieren; beim Ausziehen des Rückstandes vom Ätherextrakt mittels 96$^0/_0$igem Alkohol (wodurch der blauviolette Farbstoff sich löste) blieb ein Rückstand übrig, der zum Teil in Wasser löslich war, und zwar mit einer schmutzigen, bräunlichroten Farbe. Die auf diese Weise erhaltene blauviolette Farbstofflösung ergab indessen völlig denselben Umschlag in sauren Flüssigkeiten wie der ursprüngliche Auszug. Da der Indicator nur in sauren

Flüssigkeiten verwendbar war, war somit anscheinend gar nichts durch diese Trennung erzielt worden, und da ferner beträchtliche Farbstoffmengen bei der Behandlung verloren gingen, schien es mir zweckentsprechender, den ursprünglichen, stark gefärbten Auszug zu verwenden. Ein solcher ist bei den unten erwähnten Untersuchungen zur Verwendung gekommen.

Zu 10 ccm Flüssigkeit wurden 5 bis 10 Tropfen Indicatorlösung verwendet.

Der Indicator ergab die folgenden Farbenumschläge:

	10 HCl	$p_{H^{\cdot}} = 1{,}04$	stark rot
4 Citrat	+ 6 „	$p_{H^{\cdot}} = 2{,}96$	do.
5 „	+ 5 „	$p_{H^{\cdot}} = 3{,}96$	weniger rot
7 „	+ 3 „	$p_{H^{\cdot}} = 4{,}45$	do.
8 „	+ 2 NaOH	$p_{H^{\cdot}} = 5{,}32$	schwach rotviolett
6 „	+ 4 „	$p_{H^{\cdot}} = 5{,}97$	blauviolett
6 sek. Phosph.	+ 4 prim. Phosph.	$p_{H^{\cdot}} = 6{,}98$	schwach blaugrün
9 „ „	+ 1 „ „	$p_{H^{\cdot}} = 7{,}65$	stärker blaugrün
9,5 Glycin	+ 0,5 NaOH	$p_{H^{\cdot}} = 8{,}58$	schwach grüngelb
7 „	+ 3 „	$p_{H^{\cdot}} = 9{,}71$	stark gelbgrün

Es stellte sich heraus, daß nur die Farbentöne auf der sauren Seite des Neutralpunktes genügend haltbar waren, und daß die Haltbarkeit um so größer war, je saurer die Flüssigkeit. Die Farbentöne um den Neutralpunkt herum wurden beim Stehenlassen schnell stärker, in den alkalischen Flüssigkeiten wurden sie mehr und mehr gelb, und um so schneller und stärker, je alkalischer die Flüssigkeit war.

Es stellte sich bei genauen Messungen heraus, daß der Indicator sich von $p_{H^{\cdot}} =$ etwa 2,0 bis $p_{H^{\cdot}} =$ etwa 4,5 verwenden ließ, indem die bei $p_{H^{\cdot}} = 4{,}5$ schwach rote Farbe mit dem Fallen der $p_{H^{\cdot}}$ bis $p_{H^{\cdot}} =$ etwa 2,0 stärker wurde, wobei keine Verstärkung der Farbe eintrat. Die Farbentöne, die innerhalb dieser Grenzen erhalten wurden, waren gewöhnlich mehrere Stunden haltbar, und unter $p_{H^{\cdot}} =$ etwa 3,5 sogar bis zum nächsten Tage.

Um die Verwendbarkeit des Indicators für Messungen in proteinhaltigen Lösungen zu untersuchen, wurden die unten angeführten Versuche ausgeführt, und zwar mit ähnlichen Ver-

suchsmischungen und im ganzen den Versuchen über entsprechende Themen gemäß, die von S. P. L. Sörensen in „Enzymstudien II“ mitgeteilt worden sind.

Zusammensetzung der untersuchten Lösungen	Färbung der Vergleichsflüssigkeiten	p_H		
		Elektrometr. Befund	Colorimetrischer Befund	
			Rotkohlauszug	Andere Indicatoren
4 %ige Lösung von Eieralbumin	Helianthin II	4,02	4,08	Mit Benzolazo-α-Naphthylamin 4,44
do.	do.	2,76	2,77	
2,5 %ige Lösung von Pferdeserum	Helianthin II Bismarckbr.	3,45	3,55	Mit Methylorange — außerhalb Umschlag > 4,4
25 %ige Lösung von Pferdeserum	Helianthin II Bismarckbr.	2,31	2,42	Mit Parabenzolsulfonsäureazobenzylanilin — völliges Verschwinden des Farbstoffes
do.	do.	3,71	3,85	Mit Benzolazonaphthylamin u. Parabenzolsulfonsäureazodimethylanilin — völliges Verschwinden d. Farbstoffe
2 %ige Lösung von Witte-Pepton	Helianthin II Bismarckbr. Methylviolett	2,93	3,05	Mit Benzolazodimethylanilin 3,14
2 %ige Leimlösung	Helianthin II Bismarckbr.	2,20	2,13	
Salzsaure Lösung von Acidalbumin; 1 ccm enthält 0,95 mg Stickstoff	Helianthin II $BaSO_4$	1,99	2,03	Mit Benzolazobenzylanilin — außerhalb Umschlag > 3,3
do.	do.	2,61	2,56	do.
Salzsaure Lösung von Casein; 1 ccm enthält 3,14 mg Stickstoff	do.	2,47	2,34	do.

Es geht aus dieser Tabelle hervor, daß die Übereinstimmungen zwischen den colorimetrisch und den elektrometrisch gefundenen Werten tadellose sind.

Um das Verhalten des Indicators gegenüber Neutralsalzen zu untersuchen, wurde untenstehender Versuch ausgeführt (vgl. „Enzymstudien II“, S. 209).

Zusammensetzung der untersuchten Lösungen	Elektrometrisch gefundene p_H.	Colorimetrisch mittels Rotkohl gefundene p_H.
4 Citrat + 6 HCl ($^m/_1$-NaCl)	2,66	2,66
9 Glycin + 1 HCl ($^m/_1$-NaCl)	3,31	3,18
4 % iges Eieralbumin + HCl ($^m/_1$-NaCl)	4,30	3,96
do. ($^m/_2$-NaCl)	4,32	4,26

Es ist aus diesem Versuche ersichtlich, daß selbst ein Natriumchloridgehalt, welcher einer $^1/_1$ molekularen Konzentration entspricht, einen nur unbeträchtlichen Salzfehler in eiweißfreien Flüssigkeiten ergibt; in eiweißhaltigen Flüssigkeiten gibt diese Salzmenge indessen einen ziemlich bedeutenden Fehler; mit einer $^1/_2$ molekularen Natriumchloridkonzentration erhält man jedoch auch hier Werte, die mit den elektrometrisch gefundenen übereinstimmen, und da diese Konzentration bedeutend größer ist, als die in physiologischen Flüssigkeiten gewöhnliche, ist der Salzfehler nicht so groß, daß die Verwendbarkeit des Indicators bei biologischen Untersuchungen im allgemeinen dadurch verhindert wird.

Da S. P. L. Sörensen in „Enzymstudien II" darauf aufmerksam gemacht hat, daß ein Gehalt von Chloroform oder Toluol bei der Verwendung von mehreren Indicatoren oft nicht unbeträchtliche Fehler verursachen kann, und da ferner diese Stoffe bei biologischen Untersuchungen sehr oft als Konservierungsmittel verwendet werden, habe ich durch einige kleine Versuche den Rotkohlindicator in dieser Beziehung untersucht. Eine größere Menge „4 Citrat + 6 HCl" wurde abgemessen; hiervon wurde eine Portion (A) zur Messung ohne weitere Behandlung verwendet, eine zweite (B) mit überschüssigem Toluol und eine dritte (C) mit überschüssigem Chloroform geschüttelt. Bei der Messung mit Rotkohlauszug als Indicator ergaben alle 3 Mischungen $p_{H^\cdot} = 2,96$, was genau mit der elektrometrischen Messung übereinstimmt.

Eine größere Menge 4 $^0/_0$ igen Eieralbumins, wozu etwas Salzsäure getan war, wurde entsprechenderweise behandelt; die Messung mit Rotkohlauszug ergab die untenstehenden Werte für $p_{H^\cdot}$:

$A = 4,16$ (elektrometrisch $= 4,12$)
$B = 4,32$
$C = 4,40.$

Da ich vermutete, daß der höhere Wert für B und C von einer Extraktion von sauren Verbindungen mittels des Toluols und Chloroforms herrührte, wurde ein entsprechender Versuch mit einer ähnlichen Versuchsmischung ausgeführt, um zu konstatieren, ob diese Vermutung richtig war; hier wurde die Wasserstoffionenkonzentration in B und C zugleich elektrometrisch bestimmt; um jede Spur von Toluol und Chloroform in diesen Mischungen zu beseitigen wurde eine Wasserstoffdurchleitung die ganze Nacht vor den Messungen vorgenommen.

	Elektrom. Messung	Colorim. Messung (Rotkohl)
A	4,04	4,08
B	4,29	4,32
C	4,27	4,25

Die obenerwähnte Annahme wird durch diese Versuche bestätigt, und es tritt ferner hervor, daß der Indicator zuverlässige Messungen selbst beim Vorhandensein von Toluol und Chloroform ergibt.

Zusammenfassung.

Im roten Farbstoffe des Rotkohls besitzt man einen Indicator, der bei der colorimetrischen Messung der Wasserstoffionenkonzentration Werte gibt, die in befriedigender Übereinstimmung mit den elektrometrisch gefundenen sind. Der Indicator ist für das Wasserstoffionenkonzentrationsgebiet $p_{H^\cdot}$ = ca. 2,0 bis $p_{H^\cdot}$ = ca. 4,5 verwendbar.

Der Indicator gibt, selbst bei einem beträchtlichen Gehalt von genuinen Eiweißkörpern, Acidalbumin u. dgl., befriedigende Resultate.

Neutralsalze (bis $^1/_2$ mol. NaCl), Toluol und Chloroform üben keine störenden Wirkungen auf das Resultat der Messung aus.

Über das Wesen der Organverfettungen nach Phosphorvergiftung.

Von

H. Leo in Bonn.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn.)

(Eingegangen am 24. Dezember 1912.)

Seitdem Rokitansky (1859) zuerst in der Leiche einer mit Phosphor vergifteten Person „Verfettung" von Leber und Nieren vorfand, ist die Frage nach dem Wesen dieser Veränderung im Laufe der Jahre von zahlreichen Autoren bearbeitet worden[1]. Und auch heute noch ist sie nicht als völlig entschieden zu betrachten.

In erster Linie handelt es sich dabei um die Feststellung, ob die nachweisliche „Verfettung" einzelner Organe, besonders der Leber, auf einer Neubildung oder einer Einwanderung von Fett aus anderen Teilen des Organismus beruht.

Der erste, welcher der bis dahin allgemein akzeptierten Annahme entgegentrat, daß die Fettleber einer sogenannten fettigen Degeneration, also einer Neubildung von Fett, ihre Entstehung verdanke, war Lebedeff[2], der die starke Vermehrung des Fettgehaltes der Phosphorleber auf einen Transport des im Unterhautzellgewebe abgelagerten Fettes in die Leber zurückführte.

Ich[3] zeigte, daß der sehr interessante Lebedeffsche Versuch nicht beweist, daß die von ihm konstatierte Fettwanderung in die Leber durch den Phosphor verursacht ist. Ich kam

---

[1] S. die Literatur bei Nagamichi Shibata, diese Zeitschr. 37, 345, 1911.

[2] Arch. f. d. ges. Physiol. 31, 11, 1883.

[3] Leo, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9, 469, 1885.

aber auf Grund eigener Versuche zu dem Ergebnis, daß der Phosphor in der Tat diese von ihm behauptete Wirkung ausübt.

Da in den zahlreichen Arbeiten, welche in der Folge über denselben Gegenstand veröffentlicht worden sind, meistens nur auf meinen Widerspruch gegenüber Lebedeff hingewiesen wird, sowie auf meine in derselben Arbeit enthaltenen Versuche betreffs Neubildung von Fett, so sehe ich mich, in Verbindung mit der Mitteilung neuer Versuche, veranlaßt, nach so langer Zeit den Tatbestand erneut klarzulegen.

Lebedeff fütterte einen Hund während $1^1/_2$ Wochen ausschließlich mit fettfreiem Fleisch und Leinöl und vergiftete ihn hierauf mit Phosphor, der in $3^1/_2$ Tagen Exitus bewirkte. Es fand sich exquisite Fettleber, und zwar ergab die Analyse, daß das Fett zu $^2/_3$ aus Leinöl und nur zu $^1/_3$ aus Hundefett bestand.

Da nun das Leinölfett nicht durch Neubildung von Fett im Körper entstanden sein konnte, so schloß Lebedeff, daß das in der Leber vorhandene Fett unter dem Einfluß der Phosphorvergiftung dorthin transportiert worden sei.

Gegen die Berechtigung dieser Schlußfolgerung führte ich zwei Gründe an. Zunächst bestand nicht das gesamte Leberfett aus fremdem Fett, sondern $^1/_3$ aus Hundefett, so daß wenigstens ein Teil dieses Drittels aus Körpersubstanz gebildet sein konnte. Zweitens wies ich auf den zweiten, dem erwähnten direkt angeschlossenen, Versuch von Lebedeff hin, der zeigte, daß unter den von L. gewählten Bedingungen auch ohne die Phosphorvergiftung eine Einwanderung des fremden Fettes in die Leber stattgefunden hätte.

In diesem zweiten Versuch wurde nämlich ein anderer Hund ebenfalls länger als eine Woche ausschließlich mit fremdem Fett gefüttert, und auch hier fand sich ohne Phosphorvergiftung eine exquisite Fettleber, deren Fett sich als identisch mit dem eingeführten fremden Fett erwies. Ich betonte deshalb in meiner Arbeit, es sei anzunehmen, daß in dem Vergiftungsversuch schon vor der Einwirkung des Phosphors eine Fettleber bestanden habe.

Ich erweitere diese damals von mir gemachten Ausführungen, indem ich die betreffenden Zahlen aus der Arbeit von Lebedeff extrahiere und unter Berechnung der prozentischen Werte in einer Tabelle zusammenstelle.

Tabelle.

	Körpergewicht g	Lebergewicht g	Lebergewicht °/₀ des Körpergewichtes	Gesamtfett g	Gesamtfett °/₀ des Körpergewichtes	Leberfett g	Leberfett °/₀ des Gesamtfettes	Leberfett °/₀ des Lebergewichtes
A. Mit körperfremdem Fett gefütterter und dann mit Phosphor vergifteter Hund . . .	13000	520	4,0	879	6,76	67	7,62	12,9
B. Nicht vergifteter, mit fremdem Fett gefütterter Hund	3800	210	5,5	139,3	3,66	41,5	29,8	19,8

Ein Blick auf die Tabelle illustriert aufs deutlichste, wie berechtigt mein Einwand war. Denn der Fetttransport in die Leber war bei dem nicht vergifteten Tier sogar noch erheblich stärker ausgebildet als bei dem Phosphortiere. Das ergibt sich daraus, daß — trotzdem der Gesamtfettgehalt bei B (3,66 $^0/_0$) viel niedriger als der bei A (6,76 $^0/_0$) war — das Verhältnis des Leberfettes zum Gesamtfett bei B (29,8 $^0/_0$) beträchtlich das bei A (7,62 $^0/_0$) übertraf. Das gleiche gilt für das Verhältnis von Leberfett zu Lebergewicht (bei B 19,8 $^0/_0$, bei A 12,9 $^0/_0$). Auch der Umstand, daß das Verhältnis des Gesamtgewichtes der Leber von B zum Körpergewicht (5,5 $^0/_0$) das von A (4 $^0/_0$) erheblich übertraf, spricht dafür, daß bei B ein stärkerer Transport von Bestandteilen des Körpers in die Leber stattgefunden hat als bei A.

Ich war also berechtigt zu sagen: „Mithin kann der Versuch von Lebedeff weder als Beweis gegen die Möglichkeit einer Fettbildung unter dem Einflusse der Phosphorintoxikation gelten, noch als Argument für einen durch dieselbe bewirkten Transport von Fett in die Leber angesehen werden.“

Meine eigenen Versuche stellte ich nach einem anderen Plan an. Es leitete mich dabei die Erwägung, daß die Einwanderung von Fett unter dem Einfluß des Phosphors in die Leber dargetan wird, wenn der Nachweis gelingt, daß die Zunahme des Gesamtgewichtes der Phosphorleber lediglich resp. zum überwiegenden Teile auf eine Vermehrung des Fettgehaltes zu beziehen ist, während die Menge der übrigen Leberbestandteile der Norm entspricht oder nur wenig von ihr abweicht.

Diesen Nachweis habe ich in zwei Versuchen geliefert und

und folgerte daraus: „Die Vermehrung des Gewichtes der Leber der Phosphortiere kommt also auf Kosten des Fettes, d. h. es hat eine vermehrte Einwanderung von Fett nach der Leber unter dem Einflusse des Phosphors stattgefunden."

Dieselbe Schlußfolgerung ergab sich aus dem weiteren Befund, daß die Zunahme des Fettgehaltes der Phosphorlebern einherging mit einer Abnahme des Fettgehaltes der übrigen Organe.

Durch meine Versuche war somit zum ersten Male der Transport von Fett in die Leber als Folge der Phosphorvergiftung nachgewiesen worden. Die zahlreichen, später ausgeführten Versuche anderer Autoren, die neben sonstigen interessanten Ergebnissen dasselbe Resultat ergaben, haben diesen Nachweis in dankenswerter Weise bestätigt.

Ich wurde aber in der erwähnten Arbeit auf Grund meiner Versuche zu der Annahme geführt, daß neben dem Fetttransport in die Leber auch eine Neubildung von Fett bei den phosphorvergifteten Tieren stattfindet.

Ich schloß dies erstens in indirekter Weise aus der Steigerung des Gesamtfettgehaltes eines mit Phosphor vergifteten Tieres im Vergleich zu einem gleichzeitig getöteten Kontrolltiere. Diese Steigerung konnte a priori entweder auf einer Neubildung von Fett oder auf einer Verminderung der Fettzersetzung beruhen. Da in einem zweiten Versuche, in dem das Phosphortier 4 Tage später als das Kontrolltier getötet wurde, bei ersterem beträchtliche Abnahme des Gesamtfettgehaltes eintrat, so gelangte ich zu dem Wahrscheinlichkeitsschlusse, daß die im ersten Versuche konstatierte Zunahme des Fettgehaltes auf einer Neubildung von Fett beruhe.

Um die Neubildung von Fett in direkter Weise zu erweisen, suchte ich in einer weiteren Versuchsreihe die Fettzersetzung möglichst auszuschalten und benutzte deshalb Kaltblüter. 18 Frösche wurden in 3 Gruppen von je 6 Tieren geteilt, von denen die erste bei Beginn des Versuches getötet, die zweite mit Phosphor vergiftet und am 3. Tage zugleich mit der dritten, nicht vergifteten Gruppe getötet wurde. Es ergab sich dabei eine deutliche, wenn auch nur geringe Zunahme des Fettgehaltes der zweiten Gruppe im Vergleich zur ersten, und ich glaubte hieraus auf eine Neubildung von Fett schließen zu dürfen.

Durch die Arbeiten von Pflüger[1]) und Athanasiu[2]) ist fest-

[1]) Arch. f. d. ges. Physiol. 71, 318, 1898.

[2]) Arch. f. d. ges. Physiol. 74, 511, 1899.

gestellt worden, daß der letztere Schluß besonders wegen des überaus wechselnden Fettgehaltes der Fettkörper der Frösche nicht berechtigt ist. Auch die Versuche von Stolnikow[1]) und Polimanti[2]), die zu demselben Resultat wie ich gekommen waren, können der Kritik von Pflüger und Athanasiu gegenüber nicht standhalten.

Damit ist aber die Möglichkeit, daß neben der Fettwanderung auch eine Neubildung von Fett durch die Phosphorvergiftung hervorgerufen wird, nicht widerlegt worden.

Ich habe dieser Möglichkeit seit langem meine Aufmerksamkeit zugewandt und zu diesem Zwecke neuerdings gemeinsam mit Herrn cand. med. Truschennikoff sowie mit Herrn Dr. Bachem Versuche an der überlebenden Leber angestellt, wo also ein Einwandern von Fett ausgeschlossen ist. In der ersten Serie dieser Versuche wurde die aus dem Körper entfernte Leber als Organbrei, in der zweiten Serie mittels Durchleitung der Einwirkung des Phosphors ausgesetzt. Über diese Versuche wird in den beiden folgenden Arbeiten berichtet.

---

[1]) Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt., 1887, Suppl.

[2]) Arch. f. d. ges. Physiol. 70, 349, 1898.

Untersuchungen über Fettbildung unter dem Einflusse des Phosphors.

Von

H. Leo und W. Truschennikoff (Odessa).

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn.)

Schon früher und neuerdings wieder ist vielfach der Einfluß des Phosphors auf die postmortalen Vorgänge im Organbrei studiert worden, wo also ein Einwandern von Fett ausgeschlossen ist.

Stolnikow[1]), Kotsowski[2]), Hildesheim und Leathes[3]), sowie Waldvogel[4]) fanden hierbei eine deutliche Zunahme des Gehaltes an Fetten und fettartigen Substanzen in der Leber.

Saxl[5]) und Kohichi Otha[6]), die unter Zufügen von Antiseptica arbeiteten, kamen dagegen zu negativen Resultaten. Sie fanden keine Zunahme der höheren Fettsäuren.

Einen Rückschluß auf die Vorgänge im lebenden Organismus lassen all diese Versuche, in denen der Leberbrei tagelang (bis zu 100 Tagen) digeriert wurde, nicht zu. Es handelt sich dabei um die Autolyse, d. h. um die fermentativen Prozesse in den abgestorbenen Organen, die übrigens, wie Jacoby[7]) nachgewiesen, durch den Phosphor in hochgradiger Weise gesteigert werden.

---

1) Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt., Suppl. I, 1887.

2) Arch. de sc. Biol. St. Petersburg 1896.

3) Journ. of Physiol. 31, 1904.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. 42, 200, 1904. — Virchows Archiv 177, 1, 1904. — Arch. f. klin. Med. 82, 437, 1905.

5) Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 10, 447, 1907.

6) Diese Zeitschr. 29, 1, 1910.

7) Zeitschr. f. physiol. Chem. 30, 174, 1900.

Wir hielten es deshalb für angezeigt, die Versuchsanordnung so abzuändern, daß nach Möglichkeit der Einfluß des Phosphors auf die lebenden Zellen des Leberbreies zur Geltung käme.

Zu dem Zwecke wurden die Versuche, die bei Bruttemperatur angestellt wurden, auf eine kurze Zeit (meist 6 Stunden) beschränkt. Ferner wurde bei Herausnahme der Leber und bei der Digestion im Brutofen streng aseptisch verfahren. Es war deshalb nicht nötig, wie es Saxl und Kohichi Otha getan, zu dem Leberbrei ein Antisepticum (Toluol resp. Chloroform) zuzusetzen. Wir hielten das für vorteilhaft, da es nicht ausgeschlossen ist, daß durch einen derartigen Zusatz die vitale Tätigkeit der Zelle beeinflußt wird.

Versuchsanordnung.

Als Versuchstiere dienten, mit Ausnahme eines Versuches, in dem ein Hund verwandt wurde, Kaninchen. Die Kaninchen wurden durch Verbluten getötet, der Hund erschossen. Sämtliche Instrumente, Gläser usw., die mit den Lebern der Versuchstiere in Berührung kamen, waren vorher sterilisiert.

Mit möglichster Schnelligkeit wurde sofort nach Tötung der Tiere der Bauch unter antiseptischen Kautelen eröffnet, die Leber herausgenommen und in der sterilisierten Fleischschneidemaschine zerkleinert. In mehreren Versuchen wurden, um genügend Material zu bekommen, mehrere Tiere getötet und die herausgenommenen und zerkleinerten Lebern innig miteinander vermischt.

Von dem Leberbrei wurden die für die Versuche notwendigen Portionen schnell abgeteilt, in abgewogene, mit Wattebausch verschlossene Erlenmeyerkolben gebracht und abgewogen. Dann wurden in die einzelnen Kolben abgemessene Mengen Wasser oder physiol. NaCl- oder Ringerlösung von Körpertemperatur und in andere Kolben die entsprechenden Mengen gesättigtes Phosphorwasser (durch tagelanges Digerieren von Phosphor in H_2O resp. physiol. NaCl- oder Ringerlösung im Brutofen bereitet) von Körpertemperatur gebracht. In den Kolben mit Phosphorwasser wurde außerdem noch ein Stück Phosphor getan. In den Versuchen 9 bis 12 wurde zur Verhütung der Oxydation in die Kolben während ihres Aufenthaltes im Brutofen ein kontinuierlicher Strom von Wasserstoff geleitet.

Die Kolben blieben dann mehrere (meist 6) Stunden im Brutofen. Ihr Inhalt wurde hierauf der Analyse unterworfen. Das gleiche geschah mit einem zu Beginn des Versuches entnommenen, nicht gebrüteten Teile des Leberbreies. In mehreren Versuchen wurde dieser Kontrollbrei vor dem Eindampfen mit der gleichen Menge NaCl versetzt wie die Versuchsbreie.

Die Fettbestimmung wurde in den meisten Fällen (1 bis 10) nach Rosenfeld[1]) ausgeführt, in einem Versuche (11) mit der Modifikation von Waldvogel[2]). In einem Versuche (12) wurde die Menge der höheren Fettsäure nach Kumagawa und Suto[3]) bestimmt.

Die Bedenken, die von Kumagawa (l. c.) gegen die Methode von Rosenfeld und die anderen einfachen Extraktionsmethoden erhoben worden sind, sind zweifellos berechtigt. Das ergibt sich schon daraus, daß die Extrakte, wie Glikin[4]) nachgewiesen hat, nicht unbeträchtliche Mengen stickstoffhaltiger Substanzen enthalten. Sie sind also keineswegs als reines Fett zu bezeichnen. Immerhin bilden die Fette den wesentlichen Bestandteil der Extrakte, und da die mit Phosphor behandelten Lebern in der gleichen Weise wie die Kontrollebern verarbeitet wurden, gibt die Menge derselben doch ein Bild über den Fettgehalt der Organe.

Versuch 1.

1 Kaninchen. Gewicht der Leber 116 g.

1. Probe.

Zusatz 150 ccm H_2O.

Gewicht des feuchten Leberbreies 49,3 g.

Reaktion schwach alkalisch.

Der Leberbrei wurde (in mit Wattebausch verschlossenem Erlenmeyerschen Kolben) 6 Stunden im Brutschrank stehen gelassen (bei 37°) und hierauf getrocknet.

Abgewogene Menge des getrockneten Leberbreies	11,568 g
Gewicht des Ätherextraktes	1,304 g
% des getrockneten Leberbreies	11,25 %

---

1) Centralbl. f. klin. Med. 1900, Nr. 33.
2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 42, 200, 1904.
3) Diese Zeitschr. 8, 212.
4) Arch. f. d. ges. Physiol. 95, 107, 1903.

2. Probe.
Zusatz zu dem Leberbrei: 150 ccm H_2O + P.
Gewicht des feuchten Leberbreies 53,7 g.
Reaktion sauer.
Es wurde genau so verfahren wie mit Probe 1.

Abgewogene Menge des getrockneten Leberbreies	12,696 g
Gewicht des Ätherextraktes	1,376 g
Berechnet aus 1	1,428 g
% des getrockneten Leberbreies	10,87 %

Der Phosphorleberbrei zeigt also eine geringe Abnahme des Ätherextraktes.

Versuch 2.

1 Kaninchen. Gewicht der Leber 92,48 g.

1. Probe.
Zusatz zu dem Leberbrei: 150 ccm 0,9%ige NaCl-Lösung.
Gewicht des feuchten Leberbreies 20,96 g.
Reaktion schwach alkalisch.

Abgewogene Menge des getrockneten Leberbreies	7,151 g
Gewicht des Ätherextraktes	0,777 g
% des getrockneten Leberbreies	10,78 %

2. Probe.
Zusatz zu dem Leberbrei: 150 ccm 0,9%ige NaCl-Lösung + P.

Gewicht des feuchten Leberbreies	28,46 g
Abgewogene Menge des getrockneten Leberbreies	8,420 g
Gewicht des Ätherextraktes	1,245 g
Berechnet aus 1	0,907 g
% des getrockneten Leberbreies	14,78 %

Der Ätherextrakt des Phosphorleberbreies ist also vermehrt.

Versuch 3.

3 Kaninchen. Die drei Lebern wurden innig miteinander vermischt. Gewicht der Lebermischung 175 g.

1. Direkt analysiert.

	a)	b)	Mittel
Gewicht des feuchten Leberbreies . . .	10,67 g	12,58 g	11,62 g
„ „ getrockneten Leberbreies .	2,776 g	3,270 g	3,023 g
„ „ Ätherextraktes	0,398 g	0,454 g	0,426 g
% des getrockneten Leberbreies	14,33 %	13,88 %	14,10 %

2. Zusatz zu dem Leberbrei: 150 ccm H_2O.

	a)	b)	Mittel
Gewicht des feuchten Leberbreies . . .	14,01 g	13,26 g	13,63 g
„ „ getrockneten Leberbreies .	3,549 g	3,319 g	3,444 g
„ „ Ätherextraktes	0,535 g	0,518 g	0,531 g
% des getrockneten Leberbreies	15,07 %	15,60 %	15,33 %

3. Zusatz zu dem Leberbrei 150 ccm 0,9%ige NaCl-Lösung.

	a)	b)	Mittel
Gewicht des feuchten Leberbreies . . .	14,89 g	16,27 g	15,58 g
„ „ trockenen „ . . .	3,827 g	4,204 g	4,015 g
„ „ Ätherextraktes	0,530 g	0,580 g	0,555 g
% des getrockneten Leberbreies	13,85%	13,81%	13,83%

4. Zusatz zu dem Leberbrei 150 ccm 0,9%ige NaCl-Lösung + P.

	a)	b)	Mittel
Gewicht des feuchten Leberbreies . . .	14,09 g	18,69 g	16,79 g
„ „ getrockneten „ . . .	3,619 g	4,820 g	4,219 g
„ „ Ätherextraktes	0,801 g	0,945 g	0,873 g
% des getrockneten Leberbreies . . .	22,13%	19,60%	20,86%

Der Ätherextrakt des Phosphorleberbreies ist also vermehrt.

Versuch 4.

3 Kaninchen. Die 3 Lebern wurden innig miteinander vermischt. Gewicht der Lebermischung 205 g.

1. Direkt analysiert.

	a)	b)	Mittel
Gewicht des feuchten Leberbreies . . .	11,67 g	10,96 g	12,27 g
„ „ getrockneten „ . . .	3,263 g	3,148 g	3,205 g
„ „ Ätherextraktes	0,423 g	0,380 g	0,401 g
% des getrockneten Leberbreies . . .	12,96%	12,07%	12,51%

2. Zusatz zu dem Leberbrei von 250 ccm H_2O.

	a)	b)	Mittel
Gewicht des feuchten Leberbreies . . .	10,40 g	10,51 g	10,45 g
„ „ getrockneten „ . . .	2,723 g	2,729 g	2,726 g
„ „ Ätherextraktes	0,332 g	0,373 g	0,352 g
% des getrockneten Leberbreies . . .	12,19%	13,66%	12,92%

3. Zusatz zu dem Leberbrei 250 ccm Phosphorwasser.

	a)	b)	Mittel
Gewicht des feuchten Leberbreies . . .	10,79 g	10,41 g	10,60 g
„ „ getrockneten „ . . .	2,808 g	2,784 g	2,796 g
„ „ Ätherextraktes	0,358 g	0,319 g	0,338 g
% des getrockneten Leberbreies . . .	12,90%	11,46%	12,18%

4. Zusatz zu dem Leberbrei 250 ccm 0,9%ige NaCl-Lösung.

	a)	b)	Mittel
Gewicht des feuchten Leberbreies . . .	10,72 g	10,57 g	10,64 g
„ „ getrockneten „ . . .	2,854 g	2,777 g	2,815 g
„ „ Ätherextraktes	0,362 g	0,388 g	0,375 g
% des getrockneten Leberbreies . . .	12,68%	13,97%	13,32%

5. Zusatz zu dem Leberbrei 250 ccm 0,9 %ige NaCl-Lösung + Phosphor.

	a)	b)	Mittel
Gewicht des feuchten Leberbreies . . .	11,92 g	11,31 g	11,61 g
" " getrockneten " . . .	3,438 g	3,108 g	3,274 g
" " Ätherextraktes	0,554 g	0,508 g	0,532 g
% des getrockneten Leberbreies	16,11 %	16,34 %	16,22 %

Der Ätherextrakt des Phosphorleberbreies (in 0,9 %iger NaCl-Lösung) ist also erhöht.

Versuch 5.

Kaninchen. Gewicht der Leber 70 g.

1. Direkt analysiert.

Gewicht des feuchten Leberbreies	25,02 g
" " getrockneten "	7,264 g
" " Ätherextraktes	0,706 g
% des getrockneten Leberbreies	9,72 %

2. Zusatz zu dem Leberbrei 250 ccm 0,9 %ige NaCl-Lösung + Phosphor.

Gewicht des feuchten Leberbreies	25,04 g
" " getrockneten "	7,074 g
" " Ätherextraktes	0,869 g
% des getrockneten Leberbreies	12,28 %

Der Ätherextrakt des Phosphorleberbreies ist also erhöht.

Versuch 6.

2 Kaninchen. Die zwei Lebern wurden innig miteinander vermischt. Gewicht der Lebermischung 85 g.

1. Direkt analysiert.

Gewicht des feuchten Leberbreies	12,06 g
" " getrockneten "	2,884 g
" " Ätherextraktes	0,429 g
% des getrockneten Leberbreies	14,87 %

2. Zusatz zu dem Leberbrei 250 ccm 0,9 %ige NaCl-Lösung.

Gewicht des feuchten Leberbreies	11,09 g
" " getrockneten "	2,815 g
" " Ätherextraktes	0,488 g
% des getrockneten Leberbreies	17,33 %

3. Zusatz zu dem Leberbrei 250 ccm 0,9 %ige NaCl-Lösung + Phosphor.

	a)	b)	Mittel
Gewicht des feuchten Leberbreies . . .	10,13 g	12,45 g	11,29 g
" " getrockneten " . . .	2,666 g	3,319 g	2,992 g
" " Ätherextraktes	0,448 g	0,517 g	0,482 g
% des getrockneten Leberbreies	16,80 %	15,57 %	16,18 %

Der Ätherextrakt des Phosphorleberbreies ist also (im Vergleich zu dem nur mit NaCl-Lösung digerierten Brei) vermindert.

Versuch 7.

Kaninchen. Gewicht der Leber 75 g. (Das Kaninchen war 4 Tage nur mit weißen Rüben gefüttert.)

1. Direkt analysiert.

(Es wurden 175,8 ccm 0,9 $^0/_0$ige NaCl-Lösung zugesetzt und eingedampft.)

Gewicht des feuchten Leberbreies	17,58 g
„ „ getrockneten „	6,575 g
„ „ Ätherextraktes	0,556 g
$^0/_0$ des getrockneten Leberbreies	8,43 $^0/_0$

2. Zusatz zu dem Leberbrei 150 ccm 0,9 $^0/_0$ige NaCl-Lösung.

Gewicht des feuchten Leberbreies	15,06 g
„ „ getrockneten „	5,781 g
„ „ Ätherextraktes	0,448 g
$^0/_0$ des getrockneten Leberbreies	7,75 $^0/_0$

3. Zusatz zu dem Leberbrei 230 ccm 0,9 $^0/_0$ige NaCl-Lösung + Phosphor.

Gewicht des feuchten Leberbreies	23,09 g
„ „ getrockneten „	8,486 g
„ „ Ätherextraktes	0,640 g
$^0/_0$ des getrockneten Leberbreies	7,54 $^0/_0$.

Der Ätherextrakt des Phosphorleberbreies hat sich also im Vergleich zu dem nur mit NaCl-Lösung digerierten Brei nicht vermehrt. Er ist niedriger als am Anfange des Versuches.

Versuch 8.

Kaninchen. Gewicht der Leber 85 g.

1. Direkt analysiert. + 2,05 g NaCl.

Gewicht des feuchten Leberbreies	22,80 g
„ „ getrockneten „	8,177 g
„ „ Ätherextraktes	0,841 g
$^0/_0$ des getrockneten Leberbreies	10,28 $^0/_0$

2. Zusatz zu dem Leberbrei 199,9 ccm 0,9 $^0/_0$ige NaCl-Lösung.

Gewicht des feuchten Leberbreies	19,99 g
„ „ getrockneten „	7,377 g
„ „ Äthererextraktes	0,827 g
$^0/_0$ des getrockneten Leberbreies	11,21 $^0/_0$

3. Zusatz zu dem Leberbrei 222,6 ccm 0,9 $^0/_0$ige NaCl-Lösung.

Gewicht des feuchten Leberbreies	22,26 g
„ „ getrockneten „	7,814 g
„ „ Ätherextraktes	0,956 g
$^0/_0$ des getrockneten Leberbreies	12,23 $^0/_0$

Der Ätherextrakt des Phosphorleberbreies ist also etwas erhöht.

Versuch 9.

2 Kaninchen. Die zwei Lebern wurden innig miteinander vermischt. Gewicht der Lebermischung 90 g.

Versuch 9 und folgende unterscheiden sich von den vorigen dadurch, daß in die Erlenmeyerschen Kolben während der Brütung ein kontinuierlicher Strom von H eingeleitet wurde.

1. Direkt analysiert.

	a)	b)	Mittel
Gewicht des feuchten Leberbreies . . .	21,42 g		
„ „ getrockneten „ . . .	3,788 g	4,068 g	3,928 g
„ „ Ätherextraktes	0,357 g	0,375 g	0,366 g
% des getrockneten Leberbreies . . .	9,42 %	9,21 %	9,31 %

2. Zusatz zu dem Leberbrei 263,4 ccm 0,9 %ige NaCl-Lösung.

	a)	b)	Mittel
Gewicht des feuchten Leberbreies . . .	26,34 g		
„ „ getrockneten „ . . .	3,970 g	5,338 g	4,654 g
„ „ Ätherextraktes	0,403 g	0,530 g	0,466 g
% des getrockneten Leberbreies	10,15 %	9,92 %	10,03 %

3. Zusatz zu dem Leberbrei 222,1 ccm 0,1 %ige NaCl-Lösung + Phosphor.

	a)	b)	Mittel
Gewicht des feuchten Leberbreies . . .	22,21 g		
„ „ getrockneten „ . . .	3,164 g	4,410 g	3,787 g
„ „ Ätherextraktes	0,378 g	0,523 g	0,451 g
% des getrockneten Leberbreies	11,97 %	11,86 %	11,93 %

Der Ätherextrakt des Phosphorleberbreies ist also vermehrt.

Versuch 10.

Durchleitung von Wasserstoff während der Brütung.

Hund (19 Pfund schwer). Gewicht der Leber 130 g.

1. Direkt analysiert.

Gewicht des feuchten Leberbreies . . . 40,56 g (+ 3,65 g NaCl)

	a)	b)	Mittel
„ „ getrockneten „ . . .	8,570 g	7,780 g	8,175 g
„ „ Ätherextraktes	1,030 g	0,937 g	0,983 g
% des getrockneten Leberbreies	12,02 %	12,04 %	12,03 %

2. Zusatz zu dem Leberbrei 473,6 ccm 0,9 %ige NaCl-Lösung.

	a)	b)	Mittel
Gewicht des feuchten Leberbreies . . .	47,36 g		
„ „ getrockneten „ . . .	9,880 g	8,968 g	9,424 g
„ „ Ätherextraktes	1,219 g	1,116 g	1,167 g
% des getrockneten Leberbreies	12,33 %	12,45 %	12,39 %

3. Zusatz zu dem Leberbrei 375,7 ccm NaCl-Lösung + Phosphor.

	a)	b)	Mittel
Gewicht des feuchten Leberbreies . . .	37,57 g		
„ „ getrockneten „ . . .	9,204 g	8,227 g	8,715 g
„ „ Ätherextraktes	1,221 g	1,098 g	1,159 g
% des getrockneten Leberbreies	13,26 %	13,34 %	13,30 %

Der Ätherextrakt des Phosphorleberbreies ist also vermehrt.

Versuch 11.

Durchleitung von Wasserstoff während der Brütung.

3 Kaninchen. Die drei Lebern wurden innig miteinander vermischt. Gewicht der Lebermischung 120 g.

Dieser Versuch, bzw. das Trocknen der Leber wurde nach Waldvogel gemacht, d. h. Leberbreiaufschwemmungen wurden mit 20 fachen Äthermengen des Alkohol abs. aufgenommen; Alkoholauszug wurde im Vakuum abdestilliert, Rückstand mit dem in Alkohol unlöslichen Teile vereinigt und mit Chloroform extrahiert.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Gewicht des feuchten Leberbreies	17,27 g
„ „ getrockneten „	4,84 g
% des feuchten Leberbreies	28,02 %

A. Direkt analysiert. Zusatz von 41,46 ccm Ringerlösung zu dem Leberbrei.

Gewicht des feuchten Leberbreies	20,73 g
„ „ getrockneten „	5,81 g
„ „ Ätherextraktes	1,116 g
% des getrockneten Leberbreies	19,20 %

B. Zusatz zu dem Leberbrei 48,22 ccm Ringersche Lösung.

Gewicht des feuchten Leberbreies	24,11 g
„ „ getrockneten „	6,75 g
„ „ Ätherextraktes	1,260 g
% des getrockneten Leberbreies	19,03 %

C. Zusatz zu dem Leberbrei 38,54 ccm Ringersche Lösung + Phosphor.

Gewicht des feuchten Leberbreies	19,27 g
„ „ getrockneten „	5,40 g
„ „ Ätherextraktes	1,326 g
% des getrockneten Leberbreies	24,55 %

Der Ätherextrakt des Phosphorleberbreies ist also vermehrt.

Versuch 12.

Durchleitung von Wasserstoff während der Brütung.

Die Fettbestimmungen wurden nach der Methode von Kumagawa gemacht, d. h. es wurden nur die freien höheren Fettsäuren bestimmt.

2 Kaninchen. Die zwei Lebern wurden innig miteinander vermischt. Gewicht der Lebermischung 120 g.

Bestimmung der Trockensubstanz.

Gewicht des feuchten Leberbreies	7,31 g
„ „ getrockneten „	2,01 g
% des feuchten Leberbreies	27,49 %

A.

a) Zusatz zu dem Leberbrei 53,40 ccm Ringersche Lösung.
b) „ „ „ „ 30,80 „ „ „

	a)	b)	Mittel
Gewicht des feuchten Leberbreies . . .	13,35 g	7,70 g	10,52 g
„ „ getrockneten „ . . .	3,67 g	2,11 g	2,89 g
„ „ Petrolätherextraktes . . .	0,375 g	0,217 g	0,296 g
% des getrockneten Leberbreies . . .	10,21 %	10,28 %	10,24 %
In Petroläther unlöslich	0,046 g	0,019 g	0,032 g
% des getrockneten Leberbreies . . .	1,25 %	0,90 %	1,07 %

B.

a) Zusatz zu dem Leberbrei 69,20 ccm Ringersche Lösung.
b) „ „ „ „ 49,52 „ „ „

	a)	b)	Mittel
Gewicht des feuchten Leberbreies . . .	17,30 g	12,38 g	14,84 g
„ „ getrockneten „ . . .	4,75 g	3,40 g	4,07 g
„ „ Petrolätherextraktes . . .	0,501 g	0,362 g	0,431 g
% des getrockneten Leberbreies . . .	10,59 %	10,65 %	10,62 %
In Petroläther unlöslich	0,066 g	0,055 g	0,060 g
% des getrockneten Leberbreies . . .	1,31 %	1,61 %	1,46 %

C.

Zusatz zu dem Leberbrei 53,96 ccm Ringersche Lösung + Phosphor.

Gewicht des feuchten Leberbreies . . .	13,49 g	(Probe b) ganz verloren)
„ „ getrockneten „ . . .	3,70 g	
„ „ Petrolätherextraktes . . .	0,380 g	
% des getrockneten Leberbreies . . .	10,27 %	
In Petroläther unlöslich	0,051 g	
% des getrockneten Leberbreies . . .	1,37 %	

Der Gehalt an höheren Fettsäuren ist also in dem Phosphorleberbrei nicht vermehrt.

Werfen wir einen Rückblick auf die mitgeteilten Versuche, so zeigt sich, daß in acht Versuchen (2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11) eine Zunahme des Ätherextraktes in dem mit Phosphor beschickten Leberbrei stattgefunden hat. In drei Versuchen (1, 6, 7) war dagegen das Resultat negativ. Ebenso konnte in dem einen Versuch (12) keine Zunahme der höheren Fettsäuren nachgewiesen werden.

Wenn demnach auch in der Mehrzahl der Versuche die in Äther löslichen Bestandteile bei den mit Phosphor digerierten Lebern vermehrt waren, so möchten wir daraus noch nicht den sicheren Beweis ableiten, daß auch bei der Phosphorvergiftung eines Tieres die Neubildung von Fett eine Rolle bei der Verfettung der Leber usw. spielt.

Die Verhältnisse im Tierkörper unterscheiden sich doch wesentlich von denen, die sich im Kolben mit Leberbrei abspielen. Dort fortwährender Zufluß und Abfluß der Säfte, hier ein Stagnieren der zugefügten Flüssigkeit und Ansammlung der Umsetzungsprodukte. Das prägt sich schon offenkundig darin aus, daß — im Gegensatz zu der schwach alkalischen Reaktion des unverarbeiteten und des nur mit den Salzlösungen digerierten Leberbreies — der mit Phosphor beschickte Brei deutlich sauer reagiert, und daß die saure Reaktion am Ende des Versuches stark zugenommen hat. Das Phosphorwasser reagiert ja schon an sich stark sauer infolge der durch Oxydation des Phosphors entstandenen Phosphorsäure, phosphorigen Säure und Unterphosphorsäure. Und diese Oxydationsprodukte nehmen auf Kosten des dem Leberbrei zugefügten Phosphorstückes ständig zu. Auch die in 4 Versuchen vorgenommene Durchleitung von Wasserstoff hat das nicht in ausreichendem Maße verhütet.

Der mit Phosphor versetzte Leberbrei unterscheidet sich also von den Kontrollen nicht nur durch die Anwesenheit von Phosphor, sondern auch durch das Vorhandensein der genannten Säuren, die möglicherweise die Zelltätigkeit wesentlich beeinflussen können.

Es braucht sich demnach in den obigen Versuchen nicht um eine reine Phosphorwirkung zu handeln. In der folgenden Arbeit, in der die überlebende Leber von stets neuer Flüssigkeit durchströmt wurde, fällt dieser Einwand fort.

Weitere Untersuchungen über Fettbildung in der überlebenden Leber.

Von

H. Leo und **C. Bachem.**

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn.)

(Eingegangen am 24. Dezember 1912.)

Im Anschluß an die vorhergehende Arbeit[1]) teilen wir die Resultate von Versuchen mit, in denen ebenfalls festgestellt werden sollte, ob sich eine Neubildung von Fett in der aus dem Körper entfernten überlebenden Leber nachweisen lasse.

Wir verwandten zu dem Zweck aber nicht Leberbrei, sondern untersuchten die Leber als Ganzes resp. in 2 Stücken, indem wir durch die beiden voneinander getrennten Hälften, von denen die eine als Kontrolle diente, Ringer-Lösung mit oder ohne andere Zusätze durchleiteten.

Diese Methode hat den Vorteil, daß die Lösungen ständig zu- und abfließen. Die Verhältnisse gleichen daher mehr denen im Organismus als es bei dem Organbrei der Fall ist, wo die Umsetzungsprodukte sich im Kolben ansammeln und durch Einwirkung auf die Leberzellen das Resultat beeinflussen können (l. c.).

Im ganzen wurden 31 Versuche angestellt. Bei der Mehrzahl (23) benutzten wir Schildkrötenlebern im Anschluß an die Arbeit von Grube[2]) über Glykogensynthese in der überlebenden Leber. Zu den übrigen (8) Versuchen benutzten wir die Lebern von Warmblütern (Kaninchen).

Die Leber wurde bei Beginn des Versuches in 2 Hälften geteilt, so daß in jeder Hälfte ein großer Blutgefäßstumpf er-

[1]) Leo u. W. Truschennikoff: Untersuchungen über Fettbildung unter dem Einfluß des Phosphors. Diese Zeitschr. 48, 302, 1913.

[2]) Arch. f. d. ges. Physiol. 121, 636, 1908.

halten blieb. In diesen wurde dann ein Glasrohr eingebunden, das mittels eines Gummischlauches mit einem Glasgefäß verbunden war, durch das die verwendete Durchleitungsflüssigkeit unter mehr oder weniger starkem Druck (durch Höher- resp. Tieferstellung des Gefäßes) getrieben wurde. Das Organ blähte sich dabei gleichmäßig durch Eindringen der Flüssigkeit auf, die durch feine Öffnungen (nach ev. Unterbindung größerer Gefäßstümpfe) wieder abfloß.

Die eine Hälfte A wurde in jedem Versuch mit einfacher Ringer-Lösung behandelt und diente als Kontrolle. Durch die andere Hälfte B wurde die gleiche Menge Ringer-Lösung mit einem oder mehreren gelösten Zusätzen geleitet. Die Dauer der Durchleitung war bei A und B stets gleich.

Die beiden Teile der Kaninchenlebern befanden sich während des Versuches in je einem Langendorff-Apparat, dessen Temperatur auf 38° gehalten wurde.

Zur Fettbestimmung verwandten wir die Methode von Rosenfeld[1]). Wir verkennen nicht die Schwächen dieser Methode, auf die in der vorigen Arbeit hingewiesen worden ist (S. 304). Doch ist dieselbe für vergleichende Bestimmungen wohl zu benutzen.

Daß das Gewebe der Lebern resp. Leberstücke bei unserer Versuchsanordnung wenigstens z. T. in der Tat lebend erhalten bleibt, wird durch einen augenfälligen Vorgang deutlich erwiesen. Wenn man nämlich, wie wir es wiederholt taten, die Gallenblase in Verbindung mit der Leber beläßt und sie vor dem Durchleitungsversuch durch mechanisches Auspressen ihres Inhaltes auf dem Wege des Ductus choledochus vollständig entleert, so findet man sie nach mehrstündiger Durchleitung der Ringer-Lösung wieder mit Galle angefüllt. Es hat also eine ergiebige Sekretion von Galle, d. h. ein ausgesprochener Lebensprozeß der Leberzellen nach der Entfernung aus dem Organismus stattgefunden.

Wir versuchten nun zunächst festzustellen, ob sich eine Veränderung des Fettgehaltes der Leber im Anschluß an die Durchleitung der mit Nährstoffen versetzten Ringer-Lösung nachweisen ließe.

---

1) Centralbl. f. inn. Med. **1900**, Nr. 33.

I. Versuche mit Nährstoffen.

Versuch 1.

Schildkrötenleber.

Durch Teil A wurden 7 l einfache Ringer-Lösung, durch Teil B 7 l Ringer-Lösung mit 0,1% Dextrose geleitet. Dauer des Versuches 24 Stunden.

A. Gewicht der feuchten Leber	10,65 g
„ „ getrockneten Leber . .	1,999 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	1,763 g
Gefundene Fettmenge	0,222 g = 12,59%

der Trockensubstanz.

B. Gewicht der feuchten Leber	13,80 g
„ „ getrockneten Leber . .	2,57 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	2,286 g
Gefundene Fettmenge	0,326 g = 14,26%

der Trockensubstanz.

Aus A berechnete Fettmenge . . .	0,29 g

Die Fettmenge hat also bei B etwas zugenommen.

Versuch 2.

Schildkrötenleber.

Durch Teil A wurden 6 l Ringer-Lösung, durch B 6 l Ringer-Lösung mit 0,1% Dextrose geleitet. Dauer des Versuches 24 Stunden.

A. Gewicht der feuchten Leber	15,36 g
„ „ getrockneten Leber . .	2,653 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	2,496 g
Gefundene Fettmenge	0,37 g = 14,83%
B. Gewicht der feuchten Leber	12,637 g
„ „ getrockneten Leber . .	2,163 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	2,015 g
Gefundene Fettmenge	0,300 g = 14,89%
Aus A berechnete Fettmenge . . .	0,299 g

Die Fettmenge ist also unverändert geblieben.

Versuch 3.

Schildkrötenleber.

Durch Teil A werden 4 l Ringer-Lösung, durch Teil B 4 l Ringer-Lösung mit 0,1% Dextrose und 0,1% Glycerin geleitet. Dauer des Versuches 24 Stunden.

A. Gewicht der feuchten Leber	11,765 g
„ „ getrockneten Leber . .	2,020 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	1,856 g
Gefundene Fettmenge	0,285 g = 15,35%

B. Gewicht der feuchten Leber . . . . 11,110 g
„ „ getrockneten Leber . . 1,743 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 1,642 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,250 g = 15,23 %
Aus A berechnete Fettmenge . . . 0,252 g

Die Fettmenge ist also unverändert geblieben.

Versuch 4.

Schildkrötenleber.

Durch Teil A werden 6 l Ringer-Lösung, durch Teil B 6 l Ringer-Lösung mit 0,1 % Dextrose und 0,1 % Glycerin geleitet. Dauer des Versuches 24 Stunden.

A. Gewicht der feuchten Leber . . . . 13,29 g
„ „ getrockneten Leber . . 2,645 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 2,407 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,258 g = 10,72 %

B. Gewicht der feuchten Leber . . . . 11,289 g
„ „ getrockneten Leber . . 2,407 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 2,288 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,226 g = 9,88 %
Aus A berechnete Fettmenge . . . 0,245 g

Die Fettmenge hat also bei B etwas abgenommen.

Versuch 5.

Kaninchenleber.

In je einem Langendorff-Apparat werden bei 38° durch A 5 l Ringer-Lösung, durch B 5 l Ringer-Lösung mit 0,1 % Dextrose und 0,1 % Glycerin geleitet. Dauer des Versuches 8 Stunden.

A. Gewicht der getrockneten Leber . . 4,556 g
Darin enthaltene Fettmenge . . . . 0,750 g = 16,46 %

B. Gewicht der getrockneten Leber . . 3,228 g
Darin enthaltene Fettmenge . . . . 0,601 g = 18,62 %
Aus A berechnet . . . . 0,531 g

Die Fettmenge hat also bei B etwas zugenommen.

Versuch 6.

Kaninchenleber.

In je einem Langendorff-Apparat werden bei 38° durch A 5 l Ringer-Lösung, durch B 5 l Ringer-Lösung mit 0,1 % Dextrose und 0,1 % Glycerin geleitet. Dauer des Versuches 8 Stunden.

A. Gewicht der getrockneten Leber . . 7,205 g
Darin enthaltene Fettmenge . . . . 1,026 g = 14,24 %

B. Gewicht der getrockneten Leber . . 6,712 g
Darin enthaltene Fettmenge . . . . 1,043 g = 15,54 %
Aus A berechnet . . . . 0,956 g

Die Fettmenge hat also bei B etwas zugenommen.

Versuch 7.

Kaninchenleber.

In je einem Langendorff-Apparat werden bei 38° durch A 5 l Ringer-Lösung, durch B 5 l Ringer-Lösung mit 0,2 % Dextrose und 0,2 % Glycerin geleitet. Dauer der Durchleitung 4 Stunden.

A. Gewicht der getrockneten Leber . .	9,415 g
Darin enthaltene Fettmenge	1,530 g = 16,25 %
B. Gewicht der getrockneten Leber . .	7,980 g
Darin enthaltene Fettmenge	1,369 g = 17,16 %
Aus A berechnete Fettmenge . . .	1,297 g

Die Fettmenge hat also bei B etwas zugenommen.

Versuch 8.

Schildkrötenleber.

Durch Teil A werden 5,5 l Ringer-Lösung, durch B 5,5 l Ringer-Lösung mit 0,25 ‰ Nutrose und 0,1 % Dextrose geleitet. Dauer der Durchleitung 23 Stunden.

A. Gewicht der feuchten Leber	7,72 g
„ „ getrockneten Leber . .	1,335 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	1,246 g
Gefundene Fettmenge	0,224 g = 17,98 %
B. Gewicht der feuchten Leber	5,823 g
„ „ getrockneten Leber . .	0,926 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	0,858 g
Gefundene Fettmenge	0,170 g = 19,81 %
Aus A berechnete Fettmenge . . .	0,152 g

Die Fettmenge hat also bei B etwas zugenommen.

Versuch 9.

Schildkrötenleber.

Durch Teil A werden 6 l $CaCl_2$-freie Ringer-Lösung, durch B 6 $CaCl_2$-freie Ringer-Lösung mit 0,5 ‰ Dextrose und 0,2 ‰ Nutrose geleitet. Dauer der Durchleitung 24 Stunden.

A. Gewicht der feuchten Leber	7,830 g
„ „ getrockneten Leber . .	1,222 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	1,147 g
Gefundene Fettmenge	0,153 g = 13,34 %
B. Gewicht der feuchten Leber	7,013 g
„ „ getrockneten Leber . .	1,071 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	0,944 g
Gefundene Fettmenge	0,127 g = 13,45 %
Aus A berechnete Fettmenge . . .	0,126 g

Die Fettmenge ist also unverändert geblieben.

Wenn wir die 9 Versuche überblicken, so ergibt sich in 5 Fällen eine Zunahme des Fettgehaltes in dem mit Nährflüssigkeit durchströmten Leberstück im Vergleich zu dem nur mit Ringer-Lösung durchströmten Organ. In 3 Fällen war der Fettgehalt in beiden Proben gleich und in 1 Fall nahm er bei B ab. Auffallend war, daß er in allen 3 Versuchen mit Kaninchenlebern zunahm.

II. Versuche mit Giftstoffen.

Wir teilen nunmehr die von uns angestellten Versuche mit toxischen Substanzen mit, und zwar 1 mit Alkohol, 1 mit AsO_2K, 2 mit Chloroform, 4 mit Diphtherietoxin und 14 mit Phosphor. Der Phosphor wurde in Form von Phosphorwasser, das 0,22 mg P im L enthält, angewandt, dem in 2 Versuchen noch Dextrose, in 1 Versuch Dextrose und Glycerin zugesetzt wurde.

A. Versuche mit Phosphor.

Versuch 10.

Kaninchenleber.

Teil A wird mit Ringer-Lösung aufgeblasen und 5 Stunden liegen gelassen.

Teil B wird mit 5 Stunden mit P-Wasser durchleitet.

A. Gewicht der feuchten Leber	38,610 g	
„ „ getrockneten Leber . .	6,215 g	
Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	4,399 g	
Gefundene Fettmenge	0,665 g	= 15,08 %
B. Gewicht der feuchten Leber	30,270 g	
„ „ getrockneten Leber . .	4,811 g	
Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	4,040 g	
Gefundene Fettmenge	0,720 g	= 17,82 %
Aus A berechnet	0,611 g	

Die Fettmenge hat also bei B zugenommen.

Versuch 11.

Kaninchenleber.

Teil A wird 6 Stunden mit Ringer-Lösung durchleitet.
„ B „ ebensolange „ P-Wasser „

A. Gewicht der feuchten Leber	19,150 g	
„ „ getrockneten Leber . .	2,935 g	
Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	2,621 g	
Gefundene Fettmenge	0,498 g	= 19,00 %

B. Gewicht der feuchten Leber . . . . 25,374 g
„ „ getrockneten Leber . . 3,580 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 3,251 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,626 g = 19,20 %
Aus A berechnet . . . . 0,620 g

Die Fettmenge ist also in beiden Teilen nur wenig voneinander verschieden.

Versuch 12.

Kaninchenleber.

Teil A wird 4 Stunden mit Ringer-Lösung durchleitet, Teil B ebensolange mit P-Wasser.

A. Gewicht der feuchten Leber . . . . 36,968 g
„ „ getrockneten Leber . . 3,909 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 3,535 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,812 g = 22,97 %

B. Gewicht der feuchten Leber . . . . 30,161 g
„ „ getrockneten Leber . . 3,276 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 2,773 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,669 g = 24,13 %
Aus A berechnet . . . . 0,637 g

Die Fettmenge hat bei B also zugenommen.

Versuch 13.

Kaninchenleber.

Teil A wird 8 Stunden mit Ringer-Lösung durchleitet, Teil B mit Ringer-Lösung + 0,1 % Glycerin + 0,1 % Dextrose + P-Wasser.

A. Gewicht der feuchten Leber . . . . 32,730 g
„ „ getrockneten Leber . . 3,640 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 3,418 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,670 g = 19,65 %

B. Gewicht der feuchten Leber . . . . 20,423 g
„ „ getrockneten Leber . . 2,313 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 2,190 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,427 g = 19,50 %
Aus A berechnet . . . . 0,429 g

Die Fettmenge ist also in beiden Fällen fast gleich.

Versuch 14.

Schildkrötenleber.

Teil A mit 8 l Ringer-Lösung 24 Stunden durchleitet.
„ B „ 8 l „ + P-Wasser 24 Stunden durchleitet.

A. Gewicht der feuchten Leber . . . . 11,264 g
„ „ getrockneten Leber . . 2,329 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 2,211 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,308 g = 13,90 %

B. Gewicht der feuchten Leber	12,055 g	
„ „ getrockneten Leber . .	2,043 g	
Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	1,864 g	
Gefundene Fettmenge	0,302 g	= 16,20 %
Berechnet nach A	0,259 g	

Die Fettmenge hat also bei B erheblich zugenommen.

Versuch 15.

Schildkrötenleber.

Teil A mit 5 l Ringer-Lösung 24 Stunden durchleitet, Teil B mit Ringer-Lösung + P-Wasser.

A. Gewicht der feuchten Leber	22,33 g	
„ „ getrockneten Leber . .	5,05 g	
Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	4,80 g	
Gefundene Fettmenge	0,58 g	= 12,08 %
B. Gewicht der feuchten Leber	28,25 g	
„ „ getrockneten Leber . .	6,17 g	
Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	5,66 g	
Gefundene Fettmenge	0,70 g	= 12,37 %
Berechnet nach A	0,684 g	

Der Fettgehalt ist also in beiden Teilen annähernd gleich.

Versuch 16.

Schildkrötenleber.

Teil A wird 40 Stunden mit 10 l Ringer-Lösung durchleitet.
„ B „ 40 „ „ 10 l „ + P-Wasser durchleitet.

A. Gewicht der feuchten Leber	26,616 g	
„ „ getrockneten Leber . .	5,776 g	
Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	5,533 g	
Gefundene Fettmenge	1,060 g	= 19,16 %
B. Gewicht der feuchten Leber	21,952 g	
„ „ getrockneten Leber . .	4,425 g	
Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	4,174 g	
Gefundene Fettmenge	0,778 g	= 18,88 %
Berechnet nach A	0,7997 g	

Der Fettgehalt ist also bei B etwas geringer.

Versuch 17.

Schildkrötenleber.

Teil A 22 Stunden mit 6 l Ringer-Lösung durchleitet.
„ B 22 „ „ 6 l „ + P-Wasser durchleitet.

A. Gewicht der feuchten Leber	20,972 g	
„ „ getrockneten Leber . .	4,341 g	
Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	4,151 g	
Gefundene Fettmenge	0,478 g	= 11,52 %

B. Gewicht der feuchten Leber . . . . 20,392 g
„ „ getrockneten Leber . . 3,682 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 3,235 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,417 g = 12,89 %
Berechnet nach A . . . . 0,374 g

Der Fettgehalt ist also bei B wesentlich höher.

Versuch 18.

Schildkrötenleber.

Teil A wird 24 Stunden mit 6 l Ringer-Lösung durchleitet.
„ B „ 24 „ „ 6 l „ + P-Wasser durchleitet.

A. Gewicht der feuchten Leber . . . . 21,730 g
„ „ getrockneten Leber . . 4,917 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 4,203 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,596 g = 14,18 %

B. Gewicht der feuchten Leber . . . . 25,423 g
„ „ getrockneten Leber . . 5,129 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 4,781 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,641 g = 13,41 %
Berechnet nach A . . . . 0,678 g

Der Teil B enthielt also weniger Fett.

Versuch 19.

Schildkrötenleber.

Teil A 23 Stunden mit 7 l Ringer-Lösung durchleitet.
„ B 23 „ „ 7 l „ + P-Wasser durchleitet.

A. Gewicht der feuchten Leber . . . . 10,267 g
„ „ getrockneten Leber . . 2,217 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 2,120 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,280 g = 13,21 %

B. Gewicht der feuchten Leber . . . . 15,718 g
„ „ getrockneten Leber . . 3,077 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 2,950 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,350 g = 11,86 %
Berechnet nach A . . . . 0,390 g

Teil B enthielt also weniger Fett.

Versuch 20.

Schildkrötenleber.

Teil A mit 6 l Ringer-Lösung durchleitet.
„ B „ 6 l „ + P-Wasser durchleitet.

A. Gewicht der feuchten Leber . . . . 12,938 g
„ „ getrockneten Leber . . 2,191 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 2,023 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,339 g = 16,75 %

B. Gewicht der feuchten Leber . . . . 14,555 g
„ „ getrockneten Leber . . 2,562 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 2,367 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,367 g = 15,50 %
Berechnet nach A . . . . 0,397 g

Die Fettmenge hat also bei B abgenommen.

Versuch 21.

Schildkrötenleber.

Teil A 24 Stunden mit 5 l Ringer-Lösung + 0,1 % Dextrose durchleitet.
„ B 24 „ „ 5 l „ + 0,1 % „ + P-Wasser durchleitet.

A. Gewicht der feuchten Leber . . . . 10,910 g
„ „ getrockneten Leber . . 1,982 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 1,664 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,248 g = 14,90 %

B. Gewicht der feuchten Leber . . . . 13,525 g
„ „ getrockneten Leber . . 2,333 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 2,105 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,336 g = 15,96 %
Berechnet nach A . . . . 0,314 g

Teil B enthielt also etwas mehr Fett.

Versuch 22.

Schildkrötenleber.

Teil A 23 Stunden mit 5 l Ringer-Lösung durchleitet.
„ B 23 „ „ 5 l „ + P-Wasser durchleitet.

A. Gewicht der feuchten Leber . . . . 9,150 g
„ „ getrockneten Leber . . 1,944 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 1,750 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,205 g = 11,71 %

B. Gewicht der feuchten Leber . . . . 13,935 g
„ „ getrockneten Leber . . 2,685 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 2,520 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,304 g = 12,06 %
Berechnet nach A . . . . 0,296 g

Die Fettmenge war also bei A und B fast die gleiche.

Versuch 23.

Schildkrötenleber.

Teil A 24 Stunden in 8 l Ringer-Lösung + 0,1 % Dextrose durchleitet.
„ B 24 „ „ 8 l „ + 0,1 % „ + P-Wasser durchleitet.

A. Gewicht der feuchten Leber . . . . 5,773 g
„ „ getrockneten Leber . . 0,860 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 0,720 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,100 g = 13,89 %

B.	Gewicht der feuchten Leber	7,499 g
	„ „ getrockneten Leber . .	0,990 g
	Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	0,870 g
	Gefundene Fettmenge	0,114 g = 13,10 %
	Berechnet nach A	0,121 g

Die Fettmenge hat also bei B etwas abgenommen.

B. Versuche mit anderen Giftstoffen.

Versuch 24.

Schildkrötenleber.

Durch Teil A werden 5 l Ringer-Lösung, durch Teil B 5 l Ringer-Lösung + 1 ‰ Diphtherietoxin geleitet. Durchleitungsdauer 20 Stunden.

A.	Gewicht der feuchten Leber	14,182 g
	„ „ getrockneten Leber . .	2,909 g
	Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	2,780 g
	Gefundene Fettmenge	0,488 g = 17,55 %
B.	Gewicht der feuchten Leber	15,417 g
	„ „ getrockneten Leber . .	3,211 g
	Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	3,120 g
	Gefundene Fettmenge	0,564 g = 18,08 %
	Aus A berechnet	0,548 g

Die Fettmenge hat also bei B etwas zugenommen.

Versuch 25.

Schildkrötenleber.

4 l Ringer-Lösung. Durchleitungsdauer 23 Stunden. Dieselbe Menge Diphtherietoxin.

A.	Gewicht der feuchten Leber	14,387 g
	„ „ getrockneten Leber . .	2,983 g
	Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	2,913 g
	Gefundene Fettmenge	0,474 g = 16,27 %
B.	Gewicht der feuchten Leber	15,944 g
	„ „ getrockneten Leber . .	2,792 g
	Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	2,630 g
	Gefundene Fettmenge	0,440 g = 16,73 %
	Aus A berechnet	0,428 g

Die Fettmenge hat also etwas zugenommen.

Versuch 26.

Schidkrötenleber.

Teil A wird mit 1 l Ringer-Lösung 24 Stunden durchleitet, Teil B mit $2^1/_2$ l Ringer-Lösung + 2 ‰ Diphtherietoxin.

A.	Gewicht der feuchten Leber	15,063 g
	„ „ getrockneten Leber . .	3,236 g
	Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	3,088 g
	Gefundene Fettmenge	0,487 g = 15,81 %

B. Gewicht der feuchten Leber . . . . 14,192 g
„ „ getrockneten Leber . . 2,706 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 2,556 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,411 g = 16,08 %
Aus A berechnet . . . . 0,403 g

Die Fettmenge hat also sehr wenig zugenommen.

Versuch 27.

Schildkrötenleber.

A wird mit 9 l Ringer-Lösung 24 Stunden durchleitet, B mit der gleichen Menge Ringer-Lösung + 10 ccm Diphtherietoxin.

A. Gewicht der feuchten Leber . . . . 10,532 g
„ „ getrockneten Leber . . 1,975 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 1,845 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,311 g = 16,86 %

B. Gewicht der feuchten Leber . . . . 12,970 g
„ „ getrockneten Leber . . 2,283 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 2,155 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,338 g = 15,29 %
Aus A berechnet . . . . 0,363 g

Die Fettmenge hat also etwas abgenommen.

Versuch 28.

Schildkrötenleber.

Teil A wird mit 7 l Ringer-Lösung 24 Stunden durchleitet, Teil B mit Ringer-Lösung + 1 % Chloroform.

A. Gewicht der feuchten Leber . . . . 17,77 g
„ „ getrockneten Leber . . 3,54 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 3,27 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,510 g = 15,59 %

B. Gewicht der feuchten Leber . . . . 19,71 g
„ „ getrockneten Leber . . 4,69 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 4,097 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,520 g = 12,69 %
Berechnet nach A . . . . 0,639 g

Teil B enthält also weniger Fett.

Versuch 29.

Schildkrötenleber.

Teil A wird mit 8 l Ringer-Lösung 21 Stunden durchleitet, Teil B in der gleichen Weise unter Zusatz von 0,1 % Chloroform in der Durchleitungsflüssigkeit.

A. Gewicht der feuchten Leber . . . . 14,274 g
„ „ getrockneten Leber . . 3,492 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 3,360 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,610 g = 18,15 %

B. Gewicht der feuchten Leber . . . . 27,286 g
„ „ getrockneten Leber . . 5,994 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 5,730 g
Gefundene Fettmenge . . . . 1,090 g = 19,02 %
Berechnet nach A . . . . 1,049 g

Der Fettgehalt hat also bei B zugenommen.

Versuch 30.

Schildkrötenleber.

Teil A 24 Stunden mit 6 l Ringer-Lösung durchleitet, Teil B 24 Stunden mit 6 l Ringer-Lösung + 4 ‰ Alkohol durchleitet.

A. Gewicht der feuchten Leber . . . . 10,852 g
„ „ getrockneten Leber . . 2,051 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 1,870 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,256 g = 13,69 %

B. Gewicht der feuchten Leber . . . . 15,000 g
„ „ getrockneten Leber . . 3,055 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 2,762 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,345 g = 12,49 %
Berechnet nach A . . . . 0,378 g

Teil B enthielt also weniger Fett als A.

Versuch 31.

Schildkrötenleber.

Teil A wird mit 8 l Ringer-Lösung durchleitet (24 Stunden), Teil B mit der gleichen Menge Ringer-Lösung + 3 ‰ arsenigsaurem Kalium.

A. Gewicht der feuchten Leber . . . . 15,331 g
„ „ getrockneten Leber . . 3,107 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 2,845 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,449 g = 15,78 %

B. Gewicht der feuchten Leber . . . . 14,983 g
„ „ getrockneten Leber . . 3,223 g
Zur Fettbestimmung verarbeitet . . 2,655 g
Gefundene Fettmenge . . . . 0,347 g = 13,07 %
Aus A berechnet . . . . 0,419 g

Die Fettmenge hat also in B erheblich abgenommen.

Ehe wir die Resultate der mitgeteilten Versuche zusammenfassen, muß ein naheliegender Einwand besprochen werden, der sich darauf bezieht, ob die Kontrollproben in den einzelnen Versuchen ausreichend gewesen sind.

Da Schöndorff und Grebe[1]) festgestellt haben, daß der Glykogengehalt zweier Lappen derselben Schildkrötenleber sehr

[1]) Arch. f. d. ges. Physiol. 138, 536, 1911.

beträchtliche Unterschiede zu zeigen pflegt, so hielten wir es für notwendig, zu untersuchen, wie sich der Fettgehalt in der Beziehung verhält. Wir fanden bei derartigen Versuchen stets völlige Übereinstimmung in den verschiedenen Teilen der Leber, so daß wir also berechtigt sind, auch in den Durchleitungsversuchen den Fettgehalt der beiden Leberhälften bei Beginn der Durchleitungen als gleich anzunehmen. Ein derartiger Versuch sei hier mitgeteilt.

Versuch 32.

Die Leber eines Kaninchens wird in zwei Teile geteilt und beide Teile analysiert.

A.	Gewicht der feuchten Leber	31,078 g
	„ „ getrockneten Leber . .	7,085 g
	Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	5,808 g
	Gefundene Fettmenge	0,910 g = 15,67 %
B.	Gewicht der feuchten Leber	23,585 g
	„ „ getrockneten Leber . .	5,095 g
	Zur Fettbestimmung verarbeitet . .	4,839 g
	Gefundene Fettmenge	0,754 g = 15,58 %
	Aus A berechnet	0,758 g

Wenn wir nunmehr einen Rückblick auf die mitgeteilten Versuche werfen, so wurde bereits bemerkt, daß von den Versuchen mit Nährstoffen 5 positiv und 4 negativ ausgefallen sind. Ein sicherer Beweis für eine stattgefundene Fettsynthese in der überlebenden Leber kann diesen widersprechenden Resultaten noch nicht entnommen werden. Sehr bemerkenswert ist allerdings der Umstand, daß alle 3 Versuche mit Warmblüterlebern, wo doch zweifellos ein regerer Stoffwechsel stattgefunden, positiv ausfielen. Dieses Resultat fordert dazu auf, die Versuche in größerer Zahl eventuell mit anderen Nährstoffen zu wiederholen. Dabei würde es sich auch empfehlen, statt der Ringer-Lösung defibriniertes Blut anzuwenden, entsprechend der Anordnung, wie sie Embden bei seinen Versuchen benutzt hat. Auch wäre für die Analyse die Bestimmung der höheren Fettsäuren nach Kumagawa vorzuziehen. Wir behalten uns die Anstellung derartiger Versuche vor.

Was die Versuche mit Giftstoffen betrifft, so fielen die beiden mit Alkohol resp. AsO_2K negativ aus, einer der beiden mit Chloroform negativ und einer positiv. Von den 4 Ver-

suchen mit Diphtherietoxin 1 negativ, 1 zweifelhaft und 2 positiv. Wegen der zu geringen Zahl der Versuche können hieraus bindende Schlüsse nicht gezogen werden. Die Zahl der Versuche mit Phosphorwasser ist ja erheblich größer. Von 14 Versuchen fielen 10 negativ und 4 positiv aus. Wir würden also zu dem Ergebnis kommen, daß die Versuche gegen eine Neubildung von Fett in der überlebenden Leber unter dem Einflusse des Phosphors sprechen.

Wir möchten damit aber doch die Frage, ob bei der Phosphorvergiftung eine Neubildung von Fett stattfindet oder nicht, noch nicht als endgültig im negativen Sinne entschieden betrachten, zumal auch hier gerade 2 positive Resultate bei Kaninchenlebern gefunden wurden.

Denn es ist möglich, daß die Fettbildung beim Kaltblüter zu gering ist, um sich in der kurzen Zeit deutlich bemerkbar zu machen. Außerdem ist die Ringer-Lösung immerhin nur ein unvollständiger Ersatz des Blutes und die Fettbestimmung nach Kumagawa gibt uns einen sichereren Aufschluß über stattgefundene Neubildung von Fett als die von Rosenfeld. Wir behalten uns deshalb auch nach dieser Richtung hin weitere Versuche vor.

Kolloidales Chlorophyll und die Verschiebung der Absorptionsbänder in lebenden Pflanzenblättern.

Von

D. Iwanowski.

(Aus dem Botanischen Institut der Universität Warschau.)

(Eingegangen am 22. Dezember 1912.)

Mit 1 Figur im Text.

In dieser Zeitschrift[1]) hat Amedeo Herlitzka die Resultate seiner Untersuchungen über den Zustand des Chlorophylls in der Pflanze mitgeteilt, wobei der Verfasser zu dem Schlusse kommt, daß das Chlorophyll in lebenden Pflanzenblättern sich in kolloidalem Zustande befinde. Diese Arbeit hat dann der Verfasser durch Heranziehen einiger Chlorophyllderivate in den Kreis der Untersuchung ergänzt und in der Zeitschr. f. Chem. u. Ind. der Kolloide[2]) vor kurzem publiziert.

Am Ende dieser letzten Mitteilung führt der Verfasser auch an, daß die von ihm über die Natur des lebenden Chlorophylls entwickelte Ansicht von mir schon seit 2 Jahren aus anderen Gründen verteidigt wird und daß das Referat von meiner Arbeit[3]) ihm leider nur zu spät durch die Liebenswürdigkeit des Herrn W. Ostwald bekannt geworden ist. Dies veranlaßt mich, noch auf eine andere, von mir schon vor 5 Jahren veröffentlichte Mitteilung hinzuweisen, welche, ob-

---

1) Diese Zeitschr. 38, 3/4, 321.
2) Oktoberheft 1912, 171.
3) Zentralbl. f. Biochem. u. Bioph. 10, 433, 1910.

schon im Deutschen in extenso publiziert, von Herlitzka augenscheinlich auch nicht berücksichtigt worden ist.

Bei der Untersuchung des optischen Verhaltens des kolloidalen Chlorophylls hat Herlitzka gefunden — was er auch als ein interessantes Ergebnis seiner Untersuchungen betrachtet —, daß das kolloidale Chlorophyll eine dem lebenden Blatt gleiche Verschiebung des 1. Absorptionsstreifens gegen Ultrarot zeigt, weshalb auch auf den kolloidalen Zustand des Chlorophylls im Blatte geschlossen werden kann.

Gerade dieser Frage über die Ursachen der Verschiebung der Absorptionsbänder im Blatte habe ich vor 5 Jahren eine Mitteilung gewidmet[1]), nachdem ich die verschiedenen in dieser Richtung ausgesprochenen Hypothesen, inzwischen auch die kolloidale Lösung, experimentell geprüft hatte. Ich fand, daß die kolloidale Lösung des Chlorophylls und der Alkoholniederschlag desselben ein dem Blatte zwar am meisten ähnliches, doch keineswegs gleiches Spektrum besitzen; vielmehr nimmt das Absorptionsspektrum des kolloidalen Chlorophylls eine Mittelstelle zwischen denjenigen des Blattes und des gelösten Chlorophylls ein.

An dieser Meinung halte ich auch jetzt fest, trotz des abweichenden Befundes von Herlitzka, und beweise dieselbe durch die spektrophotometrische Untersuchung, die meiner Meinung nach genauere und sicherere Resultate als die vom Verfasser benutzte spektroskopische Methode liefern kann. Bei dieser letzteren bleibt man immer unsicher über die wahren Grenzen der Streifen, falls deren Ränder nicht scharf, sondern mehr oder weniger verschwommen erscheinen, wie es beim kolloidalen Chlorophyll und ganz besonders bei dem Blatte die Regel ist.[2]) Nach neueren Messungen von mir, die mit einem Spektrophotometer Martens u. Grünbaum unter Anwendung eines sehr schmalen Okularspaltes ausgeführt wurden, kann ich folgende, mit der früher angeführten vollkommen übereinstimmende Tabelle anführen:

---

[1]) Ber. d. Deutsch. botan. Ges. 25, 416, 1907.

[2]) Es ist aber keine schwere Aufgabe, sich über dieselbe Tatsache auch durch die spektroskopische Methode richtig zu orientieren, wenn man die beiden zu vergleichenden Spektren gleichzeitig beobachtet und darauf achtgibt, daß die Lichtabsorption in beiden ungefähr gleich ist.

Extinxtionskoeffizient ε.

Blatt (Mnium)	Kolloidales Chlorophyll	Alkohollösung	Wellenlänge
0,71738	0,38041	—	697—692
0,85700	0,47951	—	692—687
1,04995	0,64531	0,13868	687—682
1,19045	0,88474	0,30427	682—677
1,09828	1,10162	0,64337	677—672
0,98161	1,13622	1,02382	672—667
0,87162	1,00082	1,18908	667—662
0,79428	0,78544	1,04063	662—657
—	0,61865	0,78524	657—652
—	—	0,62342	652—647

Die Absorptionsmaxima bilden also drei der Lage nach verschiedene Gipfel, und für die Hypothese über den kolloidalen Zustand des Chlorophylls im Blatte kann das Absorptionsspektrum keine Grundlage schaffen. Beweise dafür suche ich deshalb nicht in den optischen Eigenschaften des Blattes, sondern in dem Verhalten des Blattgrüns gegen Lösungsmittel und Licht.

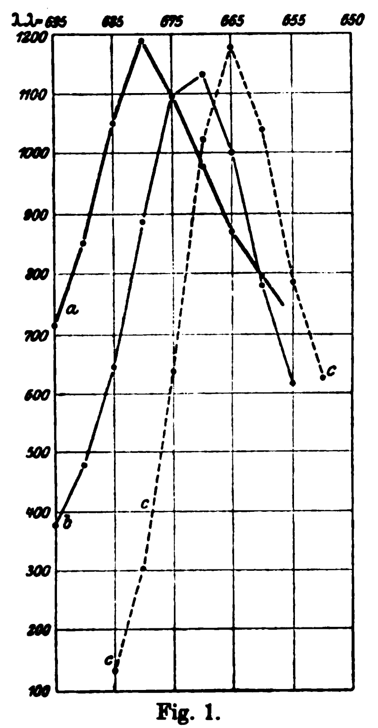


Fig. 1.
a Blatt von Mnium.
b Kolloide Lösung.
c Molekul. Lösung im Alkohol.

Um das optische Verhalten des Blattes zu verstehen, muß man natürlich dem mikroskopischen (eventuell auch ultramikroskopischen) Bau desselben Rechnung tragen. Die Zellen des Blattgewebes sind ja nicht mit dem Chlorophyll etwa wie eine spektroskopische Cuvette vollgefüllt, sondern der Farbstoff ist in ihnen zu einzelnen Körperchen von wenigen μ Durchmesser, den sog. Chloroplasten, verteilt. Im großen ganzen stellt das grüne Blattgewebe eine Art von Suspension oder Emulsion dar, in der die disperse Phase aus grünen Körperchen (Chloroplasten), die kontinuierliche aber aus

Zellsaft usw. besteht. Das sog. Absorptionsspektrum des Blattes ist also ein „Durchleuchtungsspektrum", in dem das Absorptions- und das Reflexionsspektrum sich in mannigfacher Weise kombinieren.

In der Tat gelingt es, das Blattspektrum sehr genau zu reproduzieren, wenn man statt der kolloidalen Lösung eine Suspension, wie sie bei Zusatz von Elektrolyten zu der kolloidalen Lösung entsteht, spektroskopisch untersucht. Je nach der Größe der einzelnen Granula verschiebt sich dann das erste Absorptionsband mehr und mehr nach dem Ultrarot und kann eine dem Blattspektrum völlig entsprechende Lage einnehmen. Einzelheiten sind in meiner zitierten Mitteilung zu finden.

Über die Aufspeicherung und Abgabe des Glykogens.

Von

Kuniomi Ishimori (Nagoya, Japan).

(Aus dem physiologisch-chemischen Institut zu Straßburg.)

(Eingegangen am 6. Januar 1913.)

Durch die Versuche von Grube[1]) sowie von Parnas und Baer[2]) ist nachgewiesen, daß die Schildkrötenleber bei direkter Zufuhr mit dem Blute aus recht verschiedenem Material Glykogen zu bilden vermag: aus Glykol, Glykolaldehyd, Glykolaldehyddicarbonsäure, Glycerin, Glycerinaldehyd, Glycerinsäure, Fleischmilchsäure, Glucose, Fructose und Galaktose. Hingegen haben sich bei der gleichen Versuchsanordnung Lactose, Saccharose, Arabinose, Casein, Glykokoll, Alanin, Leucin, Hydracrylsäure, α-Oxybuttersäure, Glykolsäure, α-β-Dioxybuttersäure, Glyoxylsäure und Brenztraubensäure als ungeeignet zur Glykogenbildung erwiesen, obgleich von einigen dieser Stoffe sichersteht, daß sie beim Warmblüter nach Einführung per os Glykogenansatz bewirken. Für diese Stoffe ist unter der Voraussetzung, daß die für die Schildkrötenleber gefundenen Tatsachen auch für den Warmblüter Geltung haben, die Annahme gerechtfertigt, daß sie vor der Verarbeitung in der Leber eine vorbereitende Umwandlung in einem anderen Organe erfahren, wie sie z. B. bekanntermaßen durch die Spaltung des Rohr- und des Milchzuckers im Darmkanal erfolgt.

Bei subcutaner Einführung solcher Stoffe ist anzunehmen, daß sie zum Teil dieser vorbereitenden Behandlung ent-

---

[1]) K. Grube, Journ. of Physiol. **29**, 276, 1903; Arch. f. d. ges. Physiol. **107**, 490, 1905; **118**, 1, 1907; **121**, 636, 1908; **122**, 451, 1900; **126**, 589, 1909. — Vgl. Schöndorff und Grebe, ebenda, **138**, 525, 1911.

[2]) Parnas und Baer, diese Zeitschr. **41**, 386, 1912. — Parnas, Centralbl. f. Physiol. **26**, 671, 1912.

gehen und unverändert zur Leber gelangen. In noch höherem Maße ist das bei der intravenösen Applikation zu erwarten. In der Tat nähern sich die auf diesem Wege erhaltenen Resultate, soweit die geringe Zahl der untersuchten Stoffe ein Urteil gestattet, den bei künstlicher Blutdurchströmung erhaltenen. So haben Doyon und Morel[1]) bei 50 Minuten dauernder Einführung einer Lösung von 50 g Substanz in 150 ccm Wasser per Darmvene beim Hunde eine Glykogenzunahme beobachtet nach Zufuhr von Glucose und Fructose, nicht aber oder doch nicht außerhalb der Fehlergrenzen nach Glycerin, Mannit, d-Arabinose, Saccharose, Maltose, Lactose, Inulin.

Die nachstehend mitgeteilten Versuche wurden in der Absicht begonnen, die an der Schildkrötenleber seit Grube bekannte direkte Glykogenbildung nach Zufuhr verschiedener Zuckerarten auch für die Kaninchenleber festzustellen. Da die Säugetierleber bei der künstlichen Durchblutung wegen ihrer geringeren Resistenz, sodann auch wegen der bei Bluttemperatur allzu früh eintretenden Störung des Versuches durch Bakterienentwicklung, relativ ungünstige Bedingungen darbietet, habe ich die intravenöse Zuckerzufuhr von der Jugularis, ausnahmsweise auch von einer Mesenterialvene aus gewählt. Es ist dies eine Anordnung, die, wie ich einer inzwischen erfolgten Mitteilung entnehme, auch Freund und Popper[2]) für Traubenzuckerinjektionen benützt haben. Ich habe dabei zugleich die Beeinflussung des Glykogengehaltes der Muskeln mit berücksichtigt. Der Wunsch, die Glykogenablagerung nicht bloß chemisch, sondern auch mikroskopisch zu verfolgen, machte eine Reihe von Voruntersuchungen notwendig, die in mehrfacher Richtung zu unerwarteten Ergebnissen führten, und über die ich daher zunächst berichte.

I. Über die Glykogenverteilung in der Kaninchenleber und ihre Abhängigkeit vom Ernährungszustand.

Der Einfluß der Nahrungszufuhr auf den Glykogengehalt der Kaninchenleber ist wiederholt untersucht und sehr wechselnd gefunden worden. Nach 4 bis 6tägigem Hunger war

[1]) Doyon und Morel, Compt. rend. Soc. Biol. 56, 190, 1904.

[2]) Freund und Popper, diese Zeitschr. 41, 56, 1912.

der Glykogengehalt stets gering. Aldehoff[1]) fand ihn nach 6tägigem Hunger zu 0,8 $^0/_0$, Pink[2]) nach 5tägigem und Otto[3]) nach 4tägigem fast Null, E. Külz[4]) nach 6 Hungertagen zu 0,3 bis 0,9 $^0/_0$, nach 7 Tagen geringer, bis zum Verschwinden.

Der aus diesen Daten ersichtliche rasche Glykogenschwund während der ersten Hungertage kommt auch, wie zu erwarten, bei der mikroskopischen Untersuchung zur Wahrnehmung. Ich benutzte dabei die bekannte Carminfärbungsmethode von Best[5]).

Um individuelle Verschiedenheiten möglichst auszuschließen. wurden die zum Versuch bestimmten Tiere wochenlang mit der gleichen Nahrung gefüttert, und zwar habe ich mit Rücksicht auf die Angabe von Gürber[6]) und Athanasiu[7]), wonach die Tiere im Sommer viel weniger Glykogen beherbergen als im Winter, meine Versuche im Dezember und Januar ausgeführt. Trotzdem waren solche Verschiedenheiten nachweisbar. Sie kamen bei der nach Pflüger ausgeführten quantitativen Glykogenbestimmung und der mikroskopischen Untersuchung durchaus parallel zum Ausdruck.

In nebenstehender Tabelle I sind die erhaltenen Zahlen zusammengestellt.

Die Glykogenzahlen der Tabelle ergeben nichts wesentlich Neues. Hervorzuheben ist nur, daß meine Versuchstiere bei der gewöhnlichen Fütterung schon vor Beginn der Karenzperiode recht glykogenarm waren. Wenn man von Versuch 1 absieht, wo absichtlich vorher Glucose gereicht wurde, übersteigt der Glykogengehalt in keinem Falle 0,3 $^0/_0$.

Der Glykogengehalt der Muskeln zeigt in Übereinstimmung mit den bisherigen Erfahrungen keine auffällige Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr.

Von größerem Interesse war der mikroskopische Befund.

---

1) G. Aldehoff, Zeitschr. f. Biol. 25, 137, 1889.

2) H. Pink, Zur Lehre vom Diabetes mellitus. Diss. Königsberg 1874.

3) C. Voit, Zeitschr. f. Biol. 28, 249, 1891.

4) E. Külz, Beiträge zur Kenntnis des Glykogens. Marburg 1891.

5) Best, Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie 235, 319, 1906.

6) Gürber, Sitzungsber. d. physikal.-med. Ges. zu Würzburg 1895, S. 17.

7) Athanasiu, Arch. f. d. ges. Physiol. 74, 561, 1899.

Tabelle I.

Nr. des Vers.	Nahrungszufuhr	Gewicht des Tieres im Beginn d. Hungerperiod.	Gewicht des Tieres am Schluß d. Hungerperiod.	Gewicht der Leber	Glykogen in der Leber		Glykogen im Muskel
		g	g	g	g	%	%
1	Gewöhnl. Futter [1]), daneben an 3 Tagen je 20 g Glucose .	2400	—	114,6	4,68	4,09	0,599
2	Gewöhnl. Futter .	2000	—	58,7	0,138	0,235	0,156
3	Ebenso, dann 1 Tag Hunger	1900	1850	52,7	0,027	0,051	0,857
4	Ebenso, dann 2 Tage Hunger	2300	2150	—	Spur	—	0,015
5	Ebenso, dann 3 Tage Hunger	2750	2380	60,3	0,136	0,226	0,128
6	Ebenso, dann 4 Tage Hunger	2100	1825	44,00	0,120	0,272	0,185
7	Ebenso, dann 4 Tage Hunger	2100	1750	45,75	0,014	0,030	0,011
8	Ebenso, dann 5 Tage Hunger	2350	1910	39,76	unbestimmbar		0,115

[1]) Gerste, Heu, Rüben.

Versuch 1.

(Mit Zucker gefüttertes Tier.)

Gutgefärbte Präparate weisen bei schwacher Vergrößerung eine gleichmäßige intensive Färbung der Leberzellen auf.

Bei starker Vergrößerung sieht man nahezu sämtliche Leberzellen von Glykogenkörnern erfüllt. Nur ausnahmsweise an der äußersten Peripherie der Leberläppchen glykogenarme und glykogenfreie Zellenreihen, noch seltener finden sich einzelne glykogenfreie Zellen in der Mitte der Läppchen.

Die runden oder oval gestalteten Glykogenkörner erreichen Blutkörperchengröße, sie liegen im Paraplasma, oft so dicht, daß die eigentliche Zellgrenze kaum zu unterscheiden ist. Auch in dem Lumen der Zentralvenen und Capillaren sieht man hie und da kleine, meist rundliche Glykogenkörner. Noch spärlicher finden sie sich in den kleinen Pfortaderästen und den Sublobularvenen. Im Körperblut, das ich gleich nach dem Tode des Tieres in Ausstrichpräparaten untersuchte, habe ich Glykogen nicht mit Sicherheit finden können.

Versuch 2.

(Mäßig gut genährtes Tier.)

Im Vergleich mit Versuch 1 viel weniger Glykogen. Dieses findet sich ganz vorwiegend in den Zellen, die die Zentralvene umgeben, und zwar in einer annähernd kreisförmigen Zone, deren Radius etwa nur

$^1/_6$ des Radius des Leberläppchens beträgt. Daneben enthalten mehrfach die am meisten peripher gelegenen, direkt dem interlobularen Bindegewebe anliegenden Zellen Glykogen, sie bilden meist einen aus einer einzigen Zellenreihe bestehenden Saum am Rande des Leberläppchens. Die Glykogenkörner sind klein, nur in den glykogenreichen um die Zentralvene gelegenen Zellen etwas größer. In Venen und Capillaren und sonstigen Gefäßen kein Glykogen nachweisbar.

Versuch 3.

(1 Tag Hunger.)

Die glykogenhaltige Zone um die Zentralvene ist noch schmäler als in Versuch 2. Der übrige Teil der Leberläppchen glykogenfrei. Glykogenkörner sehr klein, zum Teil so klein, daß die Zellen nur diffus gefärbt erscheinen. Gefäße glykogenfrei.

Versuch 4.

(2 Tage Hunger.)

Mit der Bestschen Färbung überhaupt kein Glykogen nachweisbar.

Versuch 5.

(3 Tage Hunger.)

Der Befund entspricht dem Versuch 2.

Die Glykogenkörner in den Zellen oft netzartig oder wabenförmig angeordnet. Öfter Vakuolen mit einem sichelförmig gestalteten Glykogenrand. Gefäße glykogenfrei.

Versuch 7.

(4 Hungertage.)

Befund wie bei Versuch 3. Nur ist der Glykogengehalt der überhaupt Glykogen führenden Zellen viel spärlicher. Auch hier netzartige und wabenförmige Verteiluug der Glykogenkörner.

Wie Bock und Hofmann, Heidenhain und Kaiser, Ehrlich und Barfurth übereinstimmend gefunden haben, lagert sich beim Kaninchen das Glykogen mit Vorliebe in den Zellen um die Zentralvene herum ab. Aus meinen Beobachtungen geht hervor, daß das mit dem Glykogenbestand in Beziehung steht.

Versuch 1 mit 4,09 °/$_0$ Glykogen zeigt eine gleichmäßige Verteilung über das ganze Leberläppchen.

Versuch 2 und 5 mit 0,235 und 0,226 °/$_0$ zeigen eine Glykogenzone mit etwa $^1/_6$ Radius der Leberläppchen.

In Versuch 2 und 7 mit 0,051 und 0,03 °/$_0$ ist diese Glykogenzone auf einen ganz schmalen Saum um die Zentral vene reduziert.

In Versuch 4 mit einer Spur Glykogen ist eine Glykogenzone überhaupt nicht vorhanden.

Die Breite der Glykogenzone scheint danach mit großer Regelmäßigkeit von dem Prozentgehalt abzuhängen. Die Zahl der vorangegangenen Hungertage macht sich nur insofern geltend, als sie den Glykogengehalt beeinflußt, was, wie bekannt und auch in meinen Versuchen bewiesen, erheblichen individuellen Schwankungen unterliegt.

Die beim Kaninchen nachweisbare Abhängigkeit der Glykogenverteilung vom Glykogengehalt hat insofern ein weiteres Interesse, als aus den Untersuchungen Meixners[1]) über den Glykogengehalt der Menschenleber bei plötzlichen Todesfällen hervorgeht, daß hier eine ganz ähnliche räumliche Anordnung besteht. Unter den mehr als 200 von ihm untersuchten Fällen war mit Ausnahme von 16 das Glykogen entweder anscheinend gleichmäßig über die ganzen Leberläppchen verbreitet oder auf eine schmälere oder breitere Zone um die Zentralvene beschränkt.

Auch die eigentümliche Erscheinung, daß bei mittlerem Glykogengehalt neben der zentralen Glykogenzone noch ein glykogenhaltiger Zellensaum an der äußersten Peripherie der Läppchen besteht, ist von ihm beobachtet.

Danach darf angenommen werden, daß auch beim Menschen diese Anordnung von dem Grade der Glykogenspeicherung abhängt. Eine Erklärung dieses Verhaltens hat Barfurth[2]) zu geben versucht. Er weist zunächst auf die Möglichkeit hin, daß aus den peripher gelegenen Zellen, die vom Pfortaderblut zuerst getroffen werden, das Glykogen zuerst ausgespült werden dürfte, neigt aber dann der Annahme zu, daß eine Beziehung zwischen Gallensekretion und Glykogenablagerung bestehe, die in der räumlichen Anordnung des Glykogens zum Ausdruck käme. Wie Meixner mit Recht betont, ist die letztere Auffassung unhaltbar.

Nur ganz ausnahmsweise habe ich beim Kaninchen die umgekehrte Anordnung des Glykogens gesehen, d. h. das Zentrum der Läppchen war frei davon, während die Peripherie

---

[1]) K. Meixner, Das Glykogen der Leber bei verschiedenen Todesarten. Abdruck aus Koliskos Beiträgen zur gerichtl. Medizin 1, 1911.

[2] Barfurth, Arch. f. mikrosk. Anat. 25, 269, 1885.

glykogenreich war. Dies scheint auf einen nicht gewöhnlichen Ablauf des Stoffwechsels in der Leber hinzuweisen. Meixner hält für die von ihm an der Menschenleber gemachten ähnlichen Beobachtungen eine Beziehung zur Fettanhäufung in der Leber für möglich.

Die Verteilung der Glykogenkörner in der Leberzelle ist recht ungleich. Oft sind sie an einer Seite oder in einer Ecke des Zellkörpers angehäuft, doch ist das durchaus nicht immer in der Richtung nach der Zentralvene zu der Fall, wie Barfurth annahm. Beachtenswert ist vielleicht, daß die Körner in der glykogenreichen Leber im allgemeinen viel größer sind als in der glykogenarmen, und daß das gleiche auch für die einzelnen glykogenreichen bzw. glykogenarmen Zellen gilt, so daß man den Eindruck hat, daß die Glykogenabnahme während des Hungers mit einer Einschmelzung der Glykogenschollen bzw. mit einer Verkleinerung und Auslaugung der Hohlräume, in denen das Glykogen in konzentrierter Lösung abgelagert ist, einhergeht.

II. Die Glykogenverteilung nach dem Zuckerstich.

Nach dem Mitgeteilten schwindet in der Kaninchenleber während des Hungerzustandes das Glykogen von der Peripherie der Läppchen gegen das Zentrum zu. Da der Einfluß des Nahrungsmangels sich nur allmählich geltend macht, handelt es sich hier um einen träge verlaufenden Vorgang, in dem die Abgabe von Reserveglykogen an den im Kohlehydratmangel befindlichen Organismus zum Ausdruck kommt.

Es war nun von Wichtigkeit zu ermitteln, ob Zuckerstich, Vagusreizung, Asphyxie, Adrenalinvergiftung, also Einwirkungen, die regelmäßig zu einer rapiden Glykogenausschüttung aus der Leber mit nachfolgender Hyperglykämie und Glucosurie führen, eine ähnliche Glykogeneinschmelzung von der Peripherie der Läppchen ab bewirken.

Ich habe mich aus äußeren Gründen auf Versuche mit Zuckerstich beschränken müssen.

Die Versuchstiere wurden eine Woche lang in gewöhnlicher Weise, aber unter Zusatz von Glucose gefüttert. Die Operation wurde streng aseptisch nach Freilegung des vierten Ventrikels ohne Narkose ausgeführt.

Versuch 9.

2300 g schweres Kaninchen, eine Stunde nach dem Zuckerstich durch Nackenschlag getötet. Der in der Blase vorgefundene Harn zuckerfrei.

Im mikroskopischen Präparat fällt eine erhebliche Erweiterung der Capillaren und Zentralvenen auf. Das Glykogen in den Läppchen ziemlich gleichmäßig verteilt, um die Zentralvene immerhin etwas reichlicher. Das mikroskopische Bild etwa wie in Versuch 1, doch die Glykogenmenge etwas spärlicher. Die Glykogenkörner in den Zellen meist groß. In den Lymphspalten sowie in den Lumina der Zentralvenen und Capillaren oft Glykogenkörner. Im Körperblut keine.

Versuch 10.

2000 g schweres Kaninchen, 3 Stunden nach dem Zuckerstich durch Nackenschlag getötet. Der vor dem Tode entleerte Harn gibt mäßige Zuckerreaktion.

Mikroskopischer Befund: Capillaren und Venen erweitert. Glykogenverteilung unregelmäßig, zwischen glykogenreichen Zellen glykogenarme zerstreut, so daß die Färbung fleckig erscheint. Dabei kein Unterschied zwischen Peripherie und Zentrum.

Die Lymphspalten, Lumina der Capillaren und Zentralvenen, die Querschnitte der Pfortaderäste und Sublobularvenen enthalten Glykogenkörner in wechselnder Menge. Zum Teil finden sich in den Lymphräumen die Körner so reichlich, daß die Zellgrenzen nicht zu unterscheiden sind. Ebenso erscheinen die Lumina der Zentralvenen oft von kleinen und größeren Körnern ganz erfüllt. Im Körperblute finden sich in diesem Falle isolierte Glykogenkörner verschiedener Größe ziemlich verbreitet. Auch die Leukocyten enthalten vielfach Glykogen.

Versuch 11.

2280 g schweres Kaninchen, 5 Stunden nach dem Zuckerstich getötet. Der vor dem Tode entleerte Harn zeigt deutliche Zuckerreaktion.

Der mikroskopische Befund ergibt: Erweiterung von Lymphspalten und Gefäßen, sowie ein ähnliches Bild wie Versuch 10. Zerstreut glykogenfreie Zellen, etwas häufiger an der Peripherie. Die Glykogenkörner kleiner und ihre Zahl im ganzen geringer als in Versuch 10. In Lymphspalten, in Capillaren und Venen viele Glykogenkörner, nicht so viel wie in Versuch 10, aber viel reichlicher als in Versuch 9. Im übrigen Körperblut keine Glykogenkörner.

Versuch 12.

Sehr gut genährtes Tier, 14 Stunden nach dem Zuckerstich getötet. Der entleerte und in der Blase vorgefundene Harn zeigt deutliche Zuckerreaktion.

Mikroskopischer Befund: Capillaren und Venen stark erweitert, Glykogengehalt etwas reichlicher als bei Versuch 9. Fast kein Unterschied zwischen Peripherie und Zentrum der Läppchen.

Glykogenkörner in den Zellen ziemlich groß. Außerhalb der Leberzellen sind sie in Lymphspalten, Capillaren, Zentralvenen, Sublobularvenen und Pfortaderästen reichlich zu finden, reichlicher noch als in Versuch 10. Vielfach erscheinen die Gefäße von Glykogenkörnern fast ganz erfüllt, ja verstopft. Arterien und Gallengänge sind frei davon. Auch im Körperblut sind freie Glykogenkörner von verschiedener Größe, meist von Blutkörperchengröße, aufzufinden.

Diese Befunde zeigen, daß die Glykogenabgabe nach dem Zuckerstich in anderer Weise erfolgt als beim Hunger.

1. Sie trifft die Leberzellen ziemlich gleichmäßig, die Peripherie der Leberläppchen ist dabei nicht bevorzugt. Es kann sich somit nicht um eine „Ausschwemmung" durch den Blutstrom handeln, sondern der Reiz, der den Glykogenaustritt veranlaßt, muß alle Leberzellen annähernd gleichmäßig treffen.

2. Daneben ist eine auffällige Erweiterung aller Gefäßräume in der Leber nachweisbar, was auf eine ausgesprochene Hyperämie und vermehrte Lymphbildung schließen läßt. Diese Beobachtung stimmt durchaus mit der seit Bernard[1]) und Schiff[2]) bekannten, auch von Falta und Priestley[3]) bestätigten Beobachtung überein, daß der Zuckerstich die Leber hyperämisch macht, sowie mit der von E. Neubauer[4]) jüngst dabei genauer festgestellten Volumvergrößerung der Leber.

3. Besonders wichtig scheint mir aber der in der Mehrzahl der Fälle nach dem Zuckerstich beobachtete massenhafte Austritt von Glykogen aus den Zellen in die Lymph- und Blutbahn. Wenngleich bei glykogenreichen Tieren gelegentlich auch sonst das Vorkommen vereinzelter Glykogenkörner außerhalb der Leberzellen zu beobachten ist, das reichliche Auftreten in Lymphspalten, Capillaren und Venen unter Ausschluß der Arterien und Gallengänge, das stellenweise den Anschein eines förmlichen Verschlusses der Gefäße durch Glykogenthromben erweckt, ist normalerweise nicht zu beobachten. Das Interesse dieser Erscheinung wird dadurch erhöht, daß beim Menschen offenbar ganz ähnliche Vorgänge Platz greifen. Wenigstens fand Meixner[5]) in der Mehrzahl der plötzlichen Todesfälle in der

[1]) Cl. Bernard, Physiol. et pathol. du syst. nerveux 1, 476, 1858.

[2]) M. Schiff, Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber. Würzburg 1859.

[3]) Falta und Priestley, Amer. Journ. of Physiol. 22, 373, 1908.

[4]) E. Neubauer, diese Zeitschr. 43, 335, 1912.

[5]) a. a. O.

Leber erweiterte Lymphspalten, und sofern die Leber genügend Glykogen enthielt und der Tod nicht augenblicklich eintrat, lag viel davon innerhalb der Lymphspalten und der Blutgefäße.

Ob die Gefäßerweiterung und der Glykogenaustritt zwei unabhängig voneinander auftretende Erscheinungen sind, oder sich in irgendeiner Weise gegenseitig bedingen, läßt sich zunächst nicht entscheiden. Wohl aber darf man als sicher annehmen, daß der Glykogenaustritt mit der seit langem bekannten Hyperglykämie in direkter Beziehung steht. Seit Röhmann und Bial ist bekannt, daß Blut und Lymphe ein Glykogen in Traubenzucker überführendes Ferment enthalten und der reichliche Übertritt von Glykogen in Lymph- und Blutbahn muß daher zu einer Erhöhung des Zuckergehaltes um so mehr führen, als der Lymphe und dem Blute offenbar jene Schutzeinrichtungen fehlen, die es der Leberzelle ermöglichen, trotz steter Berührung mit dem in Zirkulation befindlichen Ferment Glykogen in gewaltigen Mengen aufzuspeichern.

Die beobachtete Glucosurie erscheint dann als naturgemäße Folge der über ein gewisses Niveau hinausgehenden Hyperglykämie.

III. Glykogenablagerung nach intravenöser Injektion verschiedener Zuckerarten.

Ich verwendete bei diesen Versuchen Kaninchen nach viertägigem Hungern. Nach dieser Zeit ist zwar kein vollständiger Glykogenmangel zu erwarten — der ja überhaupt nicht mit völliger Sicherheit zu erreichen ist —, aber immerhin ein so geringer Glykogengehalt, daß der Einfluß der Zuckerzufuhr deutlich erkannt werden kann. Wie oben gezeigt, enthielt bei meinen unter stets gleichen Bedingungen ausgeführten Hungerversuchen die Kaninchenleber nach viertägiger Karenzzeit 0 bis 0,27 % Glykogen. Man darf danach wohl nach Zuckerinfusion beobachtete Werte von mehr als 0,5 % als Ausdruck einer Glykogenbildung ansehen. Eine längere Karenzzeit wünschte ich zu vermeiden, weil dadurch Kaninchen allzusehr geschädigt werden. Für die Beurteilung der mikroskopischen Glykogenverteilung genügte überdies diese Karenzzeit, da beim Kaninchen danach die typische Glykogenzone um die Zentralvene

entweder ganz fehlt oder auf einen äußerst schmalen Saum reduziert ist.

Ein Teil meiner speziell mit Glucose ausgeführten Versuche ging dahin, festzustellen, in welcher Zeit nach der Infusion sich der erfolgte Glykogenzusatz nachweisen läßt. Dabei ergab sich, daß bei meinen Kaninchen die Glykogenanreicherung unmittelbar am Schluß der $1^1/_2$ bis 2stündigen Infusion am besten entwickelt, ca. 24 Stunden danach aber wieder verschwunden war. Die Glykogenbildung erfolgte, wie das übrigens beim Hund nach Freunds und Poppers Erfahrungen noch ausgesprochener der Fall ist, sehr prompt. Bei gleichzeitig gegebenem Zuckerbedarf wird dieser Vorrat hinterher aber rasch wieder angegriffen.

Die Infusion erfolgte in allen Versuchen durch die Ohrvene, nur in Versuch 18 durch eine Mesenterialvene. Die Lösung war 20%ig, nur in Versuch 16 34%ig. Die Menge des im ganzen beigebrachten Zuckers sowie die Dauer der Infusion ist den Tabellen zu entnehmen.

Tabelle II.

A. Glucose.

Versuch Nr.	Gewicht vor der Hungerperiode	Gewicht nach der Hungerperiode	Infundierte Glucose	Dauer der Infusion	Getötet nach Infusion	Gewicht der Leber	Glykogen in der Leber		Glykogen der Muskeln	Bemerkungen
	g	g	g	Std.		g	g	%	%	
13	—	—	50	$1^3/_4$	sofort	—	—	—	—	Mikroskop. Untersuchung s. unten
14	2060	1760	50	2	„	69,24	0,990	1,43	nicht bestimmbar	
15	2620	2160	47,6	$1^1/_2$	„	8,70	0,233	0,268	—	
16	3200	2500	37,5	$1^1/_2$	„	86,3	0,468	0,546	0,018	Infusion einer 34%igen Lösung
17	2350	1850	37,5	$1^1/_2$	„	57,8	0,603	1,043	0,028	
18	2500	2000	37,5	$1^1/_2$	„	71,8	0,521	0,726	0,098	Infusion in eine V. mesereica
19	3250	2750	25	1	„	110,4	nicht bestimmbar		—	
20	—	—	40	3	nach 5 St.	—	—	—	—	Mikroskop. Untersuchung s. unten
21	—	—	40	$2^1/_2$	„ 24 „	—	—	—	—	do.

Versuch 13.

Mikroskopischer Befund: Glykogenaufspeicherung um die Zentralvene am stärksten, gegen die Peripherie allmählich abnehmend. Doch ist die äußerste Zellenreihe meist wieder sehr glykogenreich. Glykogenkörner meist klein, häufig in netzartiger Anordnung. In den Gefäßlumina selten Glykogenkörner.

Versuch 15.

Mikroskopischer Befund: Glykogenverbreitung ähnlich wie in Versuch 13, nur etwas weniger reichlich. Glykogenkörner meist klein. Vereinzelt auch in den Gefäßen und Lymphspalten.

Versuch 18.

Mikroskopischer Befund: Glykogen über das ganze Läppchen verbreitet, doch kann man deutlich das glykogenreiche Zentrum und die glykogenärmere — aber nicht glykogenfreie — Peripherie unterscheiden. Einzelne stark gefärbte Zellreihen am Läppchenrand. Glykogenkörner meist klein, oft in netzförmiger Anordnung. In den Gefäßen kein Glykogen.

Versuch 19.

Mikroskopischer Befund: Die Leberläppchen ganz gleichmäßig schwach rot gefärbt. Nur wenige deutlich mit Glykogenkörnern gefüllte Zellen. Die meisten Zellen verraten nur durch diffuse blaßrote Färbung einen geringen Glykogengehalt.

Versuch 20.

Mikroskopischer Befund: Die Glykogenzone um die Zentralvene hat einen Radius, der etwa der halben Länge des Läppchenradius entspricht. Die Peripherie bis auf einzelne Randzellenreihen sehr glykogenarm. Glykogenkörner meist klein.

Versuch 21.

Mikroskopischer Befund: Kein Glykogen färbbar.

Tabelle III.

B. Fructose.

Versuch Nr.	Gewicht des Tieres vor der Hungerperiode	Gewicht des Tieres nach der Hungerperiode	Infundierte Fructose	Dauer der Infusion	Getötet nach Infusion	Gewicht der Leber	Glykogen in der Leber		Glykogen in Muskeln
	g	g	g	Std.		g	g	%	%
22	2800	2190	50	2	sofort	80	0,425	0,531	nicht bestimmbar
23	3450	2750	37,5	1½	„	85,6	0,92	1,074	0,076
24	2550	2150	37,5	1½	„	80,5	0,345	0,428	nicht bestimmbar
25	—	—	25	1	„	41	gering, nicht bestimmbar		„ „
26	2740	2270	37,5	1½	nach 5 St.	69,4	0,780	1,123	0,029
27	2250	1850	37,5	1½	„ 9 „	51	0,461	0,905	0,058

Die mikroskopische Untersuchung wurde hier nur in Versuch 26 und 27 vorgenommen, also in den Fällen, wo die Tötung des Tieres 5 und 9 Stunden nach Beendigung der Infusion erfolgte.

Versuch 26.

Viel Glykogen. Verteilung etwa wie in Versuch 13. In den Capillaren und Zentralvenen glykogenhaltige mehrkernige Zellen. Isolierte Glykogenkörner nur vereinzelt.

Versuch 27.

Glykogen spärlicher als in Versuch 26. Anordnung ähnlich. Glykogenhaltige Leukocyten in Capillaren und Zentralvenen, vereinzelt auch Glykogenkörner.

Das Ergebnis der Glucose- und Fructoseversuche stimmt soweit überein, daß eine gemeinsame Besprechung möglich ist. Es ist dabei zu berücksichtigen, daß ein erheblicher Teil des infundierten Zuckers durch die Niere verloren geht und ein anderer Teil sich in der Gewebslymphe verbreitet, somit zunächst gar nicht in die Leber gelangt. Ferner ist in Betracht zu ziehen, daß das Kaninchen auf äußere Einwirkungen sehr leicht mit Glucosurie, d. h. mit Mobilisierung des Leberglykogens reagiert, was dem Nachweis einer Glykogenaufspeicherung natürlich nicht günstig ist. Vielleicht sind auf diesen Umstand die wenigen Resultate zurückzuführen, wo die Infusion keine merkliche Glykogenvermehrung herbeigeführt hat (Versuch 15). In den Versuchen, wo die Untersuchung nicht zu spät (Versuch 21) vorgenommen wurde, ergab der chemische oder mikroskopische Befund einen bei weitem höheren Gehalt an Glykogen als nach einer 4tägigen Hungerperiode zu erwarten war. Die Tabellen zeigen, daß sowohl nach Glucose- wie nach Fructosebeibringung, abgesehen von Versuch 15 und 25, stets ein höherer Glykogengehalt, meist über 0,5 $^0/_0$, öfter über 1 $^0/_0$, gefunden wurde.

Es ist damit für das Kaninchen neuerdings erwiesen, was durch Doyon und Morel, Grube und Freund und Popper für den Fleischfresser gezeigt ist, daß auch auf intravenösem Wege eine Glykogenablagerung zu erreichen ist. Meine Versuche zeigen, daß bei Kaninchen auf die Mitwirkung von Narcoticis nicht besonderer Wert zu legen ist.

Der Glykogenansatz scheint sich der Zuckerzufuhr rasch anzuschließen. Wenigstens gaben die unmittelbar nach Beendigung ausgeführten Bestimmungen ebenso große Glykogenwerte wie die einige Stunden später vorgenommenen. Anscheinend bedarf es aber einer erheblichen Zuckerzufuhr oder einer längeren Infusionszeit, denn die Versuche, wo die Infusion

nach 1 Stunde und Beibringung einer geringeren Zuckermenge abgebrochen wurden (Versuch 19 und 25), haben einen sehr geringen Glykogengehalt ergeben.

Die Glykogenverteilung innerhalb des Leberläppchens zeigt Ähnlichkeit mit jener im Hunger, insofern die Peripherie glykogenärmer gefunden wurde, als die zentral gelegenen Partien. Auch die Randzellen erschienen bevorzugt. Doch war eine so scharfe Abgrenzung von glykogenreichem und glykogenfreiem Gewebe wie beim Hungertier nicht zu beobachten. Versuch 19 erweckt sogar den Eindruck, als ob die Glykogenbildung aus dem vom Blute zugeführten Zucker ziemlich diffus, d. h. ohne Bevorzugung der zentralen Partie zustande käme.

Das Muskelglykogen wird anscheinend von der Zuckerzufuhr nicht betroffen. Jedenfalls geben die gefundenen Zahlen keinen Anlaß, anzunehmen, daß die Muskeln aus vom Blut zugeführter Glucose oder Fructose auf kurzem Wege Glykogen bilden.

Die Annahme von Grube, daß die Fructose in der Fähigkeit der Glykogenbildung der Glucose nachsteht, findet in meinen Versuchen keine Stütze. Jedenfalls empfiehlt es sich nicht bei solchem Vergleich, die Glykogenwerte prozentual in der Weise zu berechnen, wie dies Grube tut, da hier kleinen Schwankungen ein allzu großer Einfluß eingeräumt wird.

Tabelle IV.

C. Galaktose, Maltose, Lactose, Saccharose.

Versuch Nr.	Zuckerart	Gewicht des Tieres vor der Hungerperiode	Gewicht des Tieres nach der Hungerperiode	Infundierter Zucker	Dauer der Infusion	Gewicht der Leber	Glykogengehalt der Leber		Bemerkungen
		g	g	g	Std.	g	g	%	
28	Galaktose	1960	1620	37,5	1 1/2	98	0,045	0,046	
29	"	2200	1730	37,5	1 1/2	66,2	0,037	0,056	Das Tier verendet am Schlusse der Infusion.
30	Maltose	2200	1570	50	2	39,6	0,131	0,331	
31	Lactose	2830	2280	50	2	49	0,047	0,096	
32	Saccharose	—	—	37,5	1 1/2	29,8	unbestimmbar		

Bei der geringen Anzahl der mit diesen Zuckerarten ausgeführten Versuche ist ein abschließendes Urteil über ihre

Verwendbarkeit zur Glykogenbildung nicht am Platze. Die Übereinstimmung mit dem von Doyon und Morel am Hunde ermittelten Verhalten spricht aber dafür, daß sie auch beim Kaninchen fehlt oder doch sehr gering ist. Was die Disaccharide, Lactose und Saccharose betrifft, so fällt dieses Ergebnis mit den an der Schildkrötenleber gemachten Erfahrungen zusammen. Mit Galaktose hat Grube allerdings in der Schildkrötenleber unter vier Versuchen zweimal eine außerhalb der Fehlergrenzen fallende Glykogenzunahme erzielt, während sie in obigen zwei Versuchen an der Kaninchenleber ganz fehlt.

Dem Resultat des Maltoseversuches ist nicht viel Gewicht beizumessen. Möglicherweise handelt es sich um eine im Blut erfolgende Spaltung der Maltose, so daß nicht diese, sondern die entstandene Glucose das vielleicht vorhandene geringe Plus bewirkt hat. Jedenfalls bedarf die Untersuchung der hier angeführten Zuckerarten der Wiederholung und der Ausdehnung auf andere verwandte Stoffe.

Schlußergebnisse.

1. Die Glykogenabgabe verläuft in der Kaninchenleber während des Hungers anders als nach dem Zuckerstich. Im Hunger erfolgt sie im ganzen von der Peripherie nach dem Zentrum des Leberläppchens, ohne daß ein irgend erheblicher Austritt des Glykogens als solches aus den Leberzellen nachweisbar ist. Nach dem Zuckerstich erscheinen die Zellen annähernd gleichmäßig betroffen, und es ist ein reichlicher Übertritt des Zellenglykogens in die Lymphräume und die erweiterte Blutbahn nachweisbar.

2. Durch intravenöse Infusion von Glucose und Fructose läßt sich beim Kaninchen Glykogenansatz in der Leber erzielen. Mit Galaktose, Lactose und Saccharose war das nicht der Fall.

Über die Wirkungsweise des Komplementes bei der Hämolyse.

Von

Edmund Weil.

(Aus dem Hygienischen Institut der deutschen Universität in Prag.)

(Eingegangen am 7. Januar 1913.)

Durch die Ehrlich-Morgenrothschen Untersuchungen über die spezifische Hämolyse haben wir einen klaren Einblick in das Wesen der Immunitätsreaktionen überhaupt gewonnen, da dieselben Erscheinungen, die diese Forscher hier aufgedeckt haben, sich auch auf die übrigen Immunitätsreaktionen übertragen ließen. Das wichtigste und interessanteste Ergebnis dieser Forschung war die Tatsache, daß die roten Blutkörperchen die Hämolysine in spezifischer Weise verankerten, und zwar mittels ganz besonderer Atomgruppierungen, die als Receptoren bezeichnet wurden. Die Vielgestaltigkeit und die Differenzierungsfähigkeit der Receptoren bedingt die Spezifität der Immunitätsreaktionen. Eine Eigentümlichkeit der Receptoren besteht darin, daß sie von den antigenen Zellen durch künstliche Mittel leicht losgelöst werden können (freie Receptoren der Bakterienextrakte), daß sie auch von den Zellen des Organismus auf besondere Reize hin, von denen der stärkste die spezifische Verankerung durch die antigenen Receptoren ist, in die Säfte übergehen und die Antikörper darstellen. Dieser Vorstellungsweise entsprechend ist die spezifische Verankerung sowohl für die Bildung der Immunkörper als auch für das Zustandekommen aller Immunitätsreaktionen das ausschlaggebende Moment, was auch in dem Satze Ehrlichs, corpora non agunt nisi fixata, seinen Ausdruck findet.

Daß diese Verankerung wirklich statthat, läßt sich leicht einwandfrei nachweisen, weil aus einem Gemisch von Zellen

und dazugehörigem Immunkörper nach Entfernung der Zellen die Immunkörper verschwunden sind, da man sie an den Zellen verankert findet. Ganz anders liegen jedoch die Verhältnisse, wenn man statt der Zellen Zellextrakte anwendet, die ebenso wie erstere mit Antikörpern in spezifischer Weise in Reaktion treten, da sie ja der geltenden Anschauung entsprechend die Receptoren enthalten. Von einer Verankerung der Antikörper durch die Extraktbestandteile ist in dieser Versuchsanordnung nicht die Rede, weil man aus einem Extrakt-Immunkörpergemisch selbst bei Anwesenheit von Komplement die Immunkörper vermittels Vollbakterien quantitativ wiedergewinnen kann. Das gleiche gilt auch für die spezifische Eiweißpräcipitation. In der Hitze koaguliertes Serum besitzt nämlich die Eigenschaft, die Präcipitine in nicht spezifischer Weise zu absorbieren. Fügt man nun das geronnene emulgierte Serumeiweiß einem Serum-Antiserumgemisch zu, so entzieht es diesem die Präcipitine, ein Beweis, daß diese nicht vom Antigen verankert waren. Wir haben in den Publikationen, die diese Fragen behandelten, ausgeführt, daß eine Verankerung zwischen Antigen und Antikörper nur dann zustande kommen kann, wenn das Antigen in corpusculärer Form, sei es als Vollbakterien oder als Präcipitat, vorliegt; solange es aber nur aus gelösten Stoffen besteht, ist eine Bindung des Immunkörpers nicht nachweisbar. Da jedoch trotzdem eine Einwirkung des Immunkörpers auf das gelöste Antigen statthat, so ist der Schluß gerechtfertigt, daß die Verankerung nicht als Vorbedingung für das Zustandekommen der Reaktion anzusehen ist.

Von Wichtigkeit ist es nun, die Frage zu entscheiden, auf welche Weise das Komplement auf sensibilisierte Zellen wirkt, ob es der geltenden Anschauung entsprechend eine haptophore Gruppe besitzt, mittels welcher es wirkt und verbraucht wird. Bail war der erste, der, gestützt auf bakterizide Reagensglasversuche, die Ansicht ausgesprochen hat, daß das Komplement bei der Bakteriolyse nicht verschwindet, sondern sich wie ein Ferment verhält. Zu derselben Vorstellung sind dann Liefmann und Kohn auf Grund von hämolytischen Versuchen, die von Bail und Susuki bestätigt wurden, gelangt. Die erstgenannten Autoren haben dann in weiteren Experimenten gezeigt, daß das Mittelstück des Komplementes, das nach den Untersuchungen

von Brand die haptophore Gruppe enthält, nur dann von Blutkörperchen gebunden wird, wenn diese übermäßig stark sensibilisiert sind. Braun hat ganz unabhängig dieselbe Tatsache festgestellt. Dies lehrt ebenso wie unsere obenerwähnten früheren Versuche, daß eine Verankerung unbeschadet der Wirkung ausbleiben kann. Allerdings war diesen letzterwähnten Versuchen gegenüber der Einwand möglich, daß, auch wenn das isolierte Mittelstück nicht gebunden wird, doch eine Verankerung des ganzen Komplementes nicht ausgeschlossen ist, da ja möglicherweise erst das Endstück die Affinität zu den sensibilisierten Blutkörperchen bedingen kann. Durch neuere Versuche von Sachs und einer Reihe von Mitarbeitern über die Wirkung des Kobragiftes auf das Komplement wurde es ermöglicht, diese Frage zu bearbeiten. Bereits Braun hat festgestellt, daß das Kobragift nicht das ganze Komplement, sondern seiner Ansicht nach nur das Mittelstück zerstört. Dahingegen konnten jedoch Sachs und seine Mitarbeiter bei vollkommener Betätigung der von Braun gefundenen Versuchstatsachen in sehr eingehenden und ungemein interessanten Experimenten zeigen, daß das Kobragift das Komplement inaktiviert, ohne weder das Mittelstück noch das Endstück zu tangieren. Den Beweis hierfür erbrachten sie dadurch, daß sie zeigten, daß das mit Kobragift behandelte Meerschweinchenserum nach der Ausfällung mit Kohlensäure in seinem Globulinanteil (Mittelstück) mit der Albuminfraktion (Endstück) eines unbehandelten Serums und auch umgekehrt wirksam war, während es an sich in seinen beiden Komponenten kombiniert, inaktiv war. Es war demnach klargelegt, daß durch das Kobragift eine Komponente zerstört wurde, die erst mit dem Mittelstück und Endstück zusammen die Hämolyse bewirkt. Da Meerschweinchenserum, das 15 Minuten auf 55° erhitzt wurde und dadurch sowohl End- als auch Mittelstückwirkung eingebüßt hatte, mit Kobraserum aber, das ebenfalls unwirksam war, hämolytisch wirkte, so war in dem durch Hitze inaktivierten Meerschweinchenserum die zur Hämolyse nötige dritte Komponente (von Sachs und Ritz so bezeichnet) vorhanden.

Durch diese neuen Befunde war es nun möglich, die Bindungsverhältnisse des Komplementes viel einwandfreier zu studieren als bisher. So war es zunächst von Interesse, zu

untersuchen, ob das Mittel- und Endstück des Kobraserums von den sensibilisierten Blutkörperchen verankert wird. Da das Kobraserum Blutkörperchen nicht löst, wodurch der störende Einfluß des Lösungsproduktes, welches Komplement verbraucht und sonach eine Bindung vortäuschen kann, in Wegfall gerät, so mußte sich diese Frage allem Erwarten nach leicht lösen lassen. Allerdings erwähnt Ritz, daß ihm eine diesbezügliche Untersuchung bisher ein einwandfreies Resultat nicht ergeben hat. Was die Versuchstechnik betrifft, so hielten wir uns sowohl bezüglich der Herstellung der dritten Komponente als auch des Kobraserums genau an die Vorschriften von Sachs und seiner Mitarbeiter, und wir werden im Verlaufe dieser Untersuchungen sehen, daß wir deren Resultate Punkt für Punkt bestätigen konnten. Das kostbare Kobragift wurde uns von Sachs in genügender Menge zur Verfügung gestellt, wofür ihm der beste Dank ausgesprochen sei.

Die Versuchsanordnung, die wir einzuschlagen hatten, war klar vorgezeichnet: Sensibilisierte Blutkörperchen wurden einige Zeit mit Kobraserum digeriert und hierauf durch Zentrifugieren entfernt; dann wurde sowohl zum Abguß als auch zum Rückstand erhitztes Meerschweinchenserum, das die dritte Komponente enthält, hinzugefügt. War eine Bindung eingetreten, so mußte der Abguß einen Verlust aufweisen, die Blutkörperchen des Rückstandes aber mußten, wenn sie Mittel- und Endstück gebunden hatten, nach Zusatz der dritten Komponente aufgelöst werden. Der Titer des hämolytischen Immunserums, das wir zu diesen Versuchen benutzten, schwankte zwischen 0,0005 und 0,0003 bei 0,1 Komplement. Bis 0,001 erfolgte die Lösung binnen 35 Minuten, bei den niedrigeren Dosen war sie erst nach $1^1/_2$ Stunden komplett. Allerdings wies auch das Komplement stets nach dieser Zeit eine Spur Lösung auf.

Tabelle I.

Herstellung des Kobraserums: Genau nach den Angaben von Omorokow und Husler.

Inaktivierung des Meerschweinchenserums (3. Komponente) 20 Minuten bei 54°.

I.	10 ccm	NaCl-Lösung	+ 0,5	Kobraser.	1	Std.	bei 37°
II.	10 „	5%iges Hammelbl. nicht sensib.	+ 0,5	„	1	„	„ 37°
III.	10 „	„ „ 20fach „	+ 0,5	„	1	„	„ 37°

Hierauf werden alle Röhrchen zentrifugiert und Abguß und Rückstand gesondert untersucht. Die Blutkörperchenrückstände werden viermal gewaschen, da das Waschwasser vom Rückstand aus III erst nach dem vierten Waschen hämoglobinfrei ist; dementsprechend ist auch der Bodensatz aus III deutlich geringer als aus II.

A. Untersuchung der Abgüsse.

Meerschw.-Serum 54°	Kobraserum	Kobraserum, frisch, von			Kobraserum, 24 Std. alt, von		
	ccm	I	II	III	I	II	III
0,05	1,0	k.	k.	k.	k.	k.	k.
0,025	1,0	k.	k.	k.	k.	k.	k.
0,01	1,0	k.	k.	f. k.	k.	f. k.	st.
0,005	1,0	f. k.	f. k.	st.	st.	m.	w.
0,0025	1,0	Spch.	Spch.	Spch.	0	0	0
—	1,0	„	„	„	0	0	0
0,05	0,5	k.	k.	k.	k.	k.	k.
0,05	0,25	k.	k.	k.	k.	f. k.	f. k.
0,05	0,1	f. k.	f. k.	m.	st.	w.	Spch.
0,05	0,05	w.	w.	0	0	0	0
0,05	—	0	—	—	0	—	—

Zeichenerklärung.

k.	bedeutet	komplette Hämolyse.
f. k.	„	fast „ „
s. st.	„	sehr starke „
st.	„	starke „
m.	„	mäßige „
w.	„	wenig „
Sp.	„	Spur „
Spch.	„	Spürchen „
0	„	keine „
—	„	nicht untersucht.

B. Untersuchung der Bodensätze.

Meerschw.-Serum 54°	Blutkörp., 5% von	Kobraserum, frisch		Kobraserum, 24 Std. alt	
		II	III	II	III
0,1	1 ccm	0	f. k.	0	st.
0,05	1 „	0	f. k.	0	st.
0,01	1 „	0	st.	0	st.
—	1 „	0	0	0	0

Die Bodensätze von III entsprachen nicht einer 5%igen Aufschwemmung, sondern waren wesentlich dünner.

Der in dieser Tabelle wiedergegebene Versuch zeigt uns, daß die sensibilisierten Blutkörperchen in der Tat einen Teil der im Kobraserum enthaltenen Komponenten binden, da einerseits ein Verlust in den Abgüssen zu merken ist, und andererseits die Rückstände durch die 3. Komponente allein aufgelöst werden.

Tabelle II.

Wiederholung des vorangehenden Versuches. Die Herstellung der einzelnen Komponenten sowie die Anordnung genau wie im vorigen Versuche.

A. Untersuchung der Abgüsse.

Meerschw.-Serum 54°	Kobraserum ccm	Kobraserum, frisch I	II	III	Kobraserum, 24 Std. alt I	II	III
0,05	1,0	k.	k.	k.	k.	k.	k.
0,025	1,0	k.	k.	k.	s. st.	s. st.	m.
0,01	1,0	k.	f. k.	st.	Sp.	Sp.	0
0,005	1,0	st.	m.	0	Spch.	Spch.	0
0,0025	1,0	0	0	0	0	0	0
—	1,0	0	—	—	—	—	—
0,05	0,5	k.	k.	k.	—	—	—
0,05	0,25	k.	k.	st.	—	—	—
0,05	0,1	m.	m.	m.	—	—	—
0,05	0,05	w.	Sp.	0	—	—	—
0,05	—	0	—	—	—	—	—

B. Untersuchung der Bodensätze.

Meerschweinchenserum 54°	Blutkörperchen, 5% von	Kobraserum, frisch III	Kobraserum, 24 Std. alt III
0,1	1 ccm	st.	st.
0,05	1 „	st.	st.
0,01	1 „	st.	st.
—	1 „	0	0

Wir sehen, daß das Resultat dieses Versuches analog dem des vorigen ist.

Tabelle III.

Dieser Versuch unterscheidet sich von den vorangehenden dadurch, daß die Sensibilisierung verschieden stark vorgenommen wurde.

I. 10 ccm NaCl + 0,5 Kobraserum.
II. 10 „ nicht sensib. Hammelblut 5% + 0,5 Kobraserum.
III. 10 „ 10fach „ „ 5% + 0,5 „
IV. 10 „ 20fach „ „ 5% + 0,5 „

A. Untersuchung der Abgüsse.

Meerschw.-Serum 54°	Kobraserum ccm	I	II	III	IV
0,05	1,0	k.	k.	k.	m.
0,025	1,0	k.	k.	f. k.	m.
0,01	1,0	st.	st.	m.	w.
0,005	1,0	m.	m.	Spch.	0
0,0025	1,0	0	0	0	0
—	1,0	0	—	—	—
0,05	0,5	k.	k.	st.	Sp.
0,05	0,25	m.	m.	Sp.	0
0,05	0,1	0	0	0	0
0,05	0,05	0	0	0	0
0,05	—	0	—	—	—

B. Untersuchung der Bodensätze.

Meerschw.-Serum 54°	Blutkörp., 5% von	III	IV
0,1	1 ccm	0	m.
0,05	1 „	0	m.
0,025	1 „	0	Sp.
0,01	1 „	0	0
—	1 „	0	0

Dieser Versuch lehrt, daß die 10fach sensibilisierten Blutkörperchen deutlich weniger absorbieren als die 20fach sensibilisierten.

Wir haben noch zwei Versuche mit einem anderen Immunserum angestellt, das sich von dem vorhergehenden dadurch unterschied, daß es die Blutkörperchen meist erst nach Kobraserumzusatz stark agglutinierte. Sein Titer war 0,00025.

Tabelle IV.

I. 10 ccm NaCl + 0,5 Kobraserum.
II. 10 „ 4fach sensib. 5% Blutkörp. + 0,5 Kobraserum.
III. 10 „ 10fach „ 5% „ + 0,5 „
IV. 10 „ 20fach „ 5% „ + 0,5 „

A. Untersuchung der Abgüsse.

Es sind hier zwei Versuche mitgeteilt.

Meerschw.-Serum 54°	Kobraserum ccm	Versuch a				Versuch b			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV
0,05	1,0	k.	f. k.	m.	m.	k.	f. k.	w.	w.
0,025	1,0	k.	m.	w.	w.	k.	s. st.	Sp.	Sp.
0,01	1,0	s. st.	0	0	0	f. k.	Sp.	0	0
0,005	1,0	m.	0	0	0	m.	0	0	0
0,0025	1,0	Sp.	0	0	0	0	0	0	0
—	1,0	0	—	—	—	—	—	—	—

Meerschw.-Serum 54°	Kobraserum ccm	Versuch a				Versuch b			
		I	II	III	IV	I	II	III	IV
0,05	0,5	k.	k.	k.	k.	k.	f. k.	w.	w.
0,05	0,25	k.	k.	k.	k.	f. k.	s. st.	Sp.	Sp.
0,05	0,1	f. k.	st.	st.	st.	m.	Sp.	0	0
0,05	0,05	m.	m.	m.	m.	0	0	0	0
0,05	—	0	—	—	—	—	—	—	—

B. Untersuchung der Bodensätze.

Meerschw.-Ser. 54°	Blutkörp., 5 % von	von Versuch a			von Versuch b		
		II	III	IV	II	IV	IV
0,05	1 ccm	m.	st.	st.	k.	k.	k.
0,025	1 „	m.	m.	st.	k.	k.	k.
0,01	1 „	w.	w.	m.	st.	st.	st.
0,005	1 „	w.	w.	w.	w.	w.	st.
—	1 „	0	0	0	0	0	0

In diesem Versuche ist die Bindung weitaus stärker ausgesprochen als in den früheren Versuchen.

Die Versuchsanordnung war, wie die mitgeteilten Protokolle zeigen, derart, daß die mit verschiedenen Amboceptormengen sensibilisierten Blutkörperchen 1 bis 2 Stunden bei 37° mit Kobraserum behandelt und dann zentrifugiert wurden. Durch das Zentrifugieren ging ein mehr oder weniger großer Teil insbesondere der stark sensibilisierten Blutkörperchen in Lösung, obzwar die entsprechenden Kontrollproben mit derselben Menge Kobraserum keine oder nur spurenweise Hämolyse aufwiesen. Merkwürdig war, daß trotz mehrmaligen Waschens der Bodensätze das Waschwasser rot gefärbt war, ein Beweis, daß die Blutkörperchen durch das Zentrifugieren geschädigt wurden. Gewöhnlich war erst das dritte oder vierte Waschwasser hämoglobinfrei.

Sonst geht aber aus diesen Versuchen mit Sicherheit hervor, daß die sensibilisierten Blutkörperchen das Kobraserum in seiner Wirkung abgeschwächt, d. h. daß sie Mittel- und Endstück des Komplements gebunden haben. Dies beweist insbesondere der Umstand, daß die mit Kobraserum behandelten Blutkörperchen von inaktiviertem Meerschweinchenserum, das die dritte Komponente enthält, allein aufgelöst werden. Allerdings ist diese Erscheinung nicht in allen Versuchen in gleich deutlicher Weise ausgesprochen.

Die Bindungskraft der Blutkörperchen ist je nach dem Sensibilisierungsgrade verschieden. Nicht sensibilisierte Blutkörperchen binden überhaupt nichts, ein Beweis, daß die hier festgestellte Bindung eine spezifische ist. Je stärker die Sensibilisierung, desto stärker die Bindung. Auch die einzelnen Immunsera scheinen sich verschieden zu verhalten, denn das zweite Immunserum weist eine deutlich stärkere Absorptionskraft auf als das erste; wir haben bereits erwähnt, daß dieses stark agglutinierend wirkte, worauf möglicherweise die bessere Bindungsfähigkeit bezogen werden könnte.

Was die Quantität des gebundenen Mittel- und Endstückes betrifft, so läßt sich dieselbe zahlenmäßig nicht genau feststellen; doch scheint es, daß stark sensibilisierte Blutkörperchen schätzungsweise $^1/_4$ bis $^1/_5$ der Komponenten des Kobraserums adsorbiert haben. Wenn demnach die 10 ccm Blutkörperchen, die zur Behandlung des Kobraserums dienten, $^1/_5$ der gesamten Menge, d. i. 0,1 Kobraserum gebunden haben, so ist jeder Kubikzentimeter Blut mit 0,01 Kobraserum beladen. Aus den mitgeteilten Versuchen ersehen wir jedoch, daß 0,1 des 10fach verdünnten Kobraserums gerade die Grenze der Wirksamkeit darstellt, so daß es verständlich wird, daß die Auflösung der mit Kobraserum behandelten Blutkörperchen nach Zugabe der dritten Komponente nicht immer prompt erfolgt.

Die Versuchsresultate wurden stets nach 2 stündigem Aufenthalt im Brutschrank notiert; es ist aber vorteilhaft, die Proben von Zeit zu Zeit zu kontrollieren, weil man sieht, daß die Hämolyse in dem mit den sensibilisierten Blutkörperchen behandelten Kobraserum deutlich langsamer eintritt als in den Kontrollen; nach 2 Stunden verwischen sich manchmal die Resultate. Die Blutkörperchen, die wir zur Prüfung der Hämolyse den einzelnen Röhrchen zugesetzt haben, waren in 5 $^0/_0$iger 10fach sensibilisierter Emulsion.

Von Wichtigkeit war nun, weiter zu untersuchen, wie sich die dritte Komponente bezüglich ihrer Verankerung verhält. Interessant ist die Feststellung von Ritz, daß die isolierte dritte Komponente von den sensibilisierten Blutkörperchen nicht gebunden wird. Dies beweist jedoch noch nicht, ob bei der Hämolyse, wo alle Komponenten zusammenwirken, nicht doch

ein Verbrauch der dritten Komponente stattfindet, was ja auch nach den geltenden Anschauungen der Fall sein müßte. Da uns diese Frage für den Mechanismus der Hämolyse von Interesse schien, hielten wir sie der genaueren Untersuchung für wert.

Die Versuchsanordnung, der wir uns dabei bedienten, war folgende: Verschieden stark sensibilisierte Blutkörperchen wurden mittels Komplement aufgelöst und hierauf die gesamte Flüssigkeit 20 Minuten auf 54° erhitzt. Diese Flüssigkeit enthielt von den Komplementanteilen dann nur die dritte Komponente. Wenn wir nun dazu sensibilisierte Blutkörperchen und Kobraserum gaben, mußte, wenn die dritte Komponente intakt war, Hämolyse auftreten. Durch Abstufung der Dosen konnten dann leicht im Vergleich mit den Kontrollen Verluste konstatiert werden. Beifolgend geben wir einige Versuche wieder.

Tabelle V.

Zu je 5 Röhrchen von 1 ccm 20 fach sensibilierter Blutkörperchen 5% (I) und NaCl-Lösung (II) werden absteigende Mengen Komplement hinzugesetzt.

I		II	
a) 1 ccm 20 fach sens. Blutk.	+ 0,1 Kompl.	a) 1 ccm NaCl	+ 0,1 Kompl.
b) 1 „ „ „ „	+ 0,05 „	b) 1 „ „	+ 0,05 „
c) 1 „ „ „ „	+ 0,025 „	c) 1 „ „	+ 0,025 „
d) 1 „ „ „ „	+ 0,01 „	d) 1 „ „	+ 0,01 „
e) 1 „ „ „ „	+ 0,005 „	e) 1 „ „	+ 0,005 „

Nach eingetretener Hämolyse bei I (Wasserbad bei 40°) werden alle Röhrchen, auch die von II, die die Kontrollen darstellen, 20 Minuten auf 54° erhitzt, um die dritte Komponente zu gewinnen. Hierauf wird zu allen Röhrchen Kobraserum und 1 ccm 5% 10 fach sensibilisierte Blutkörperchen gegeben.

	von I	von II
a + 0,05 Kobraser. + Blutk.	k.	k.
b + 0,05 „ + „	k.	k.
c + 0,05 „ + „	m.	k.
d + 0,05 „ + „	0	0
e + 0,05 „ + „	0	0
— + 0,05 „ + „	0	—

Die Hämolyse in I erfolgt langsamer als in II.

Wir entnehmen diesem Versuche, daß das Komplement, das Blutkörperchen bereits aufgelöst hat, in seiner dritten Komponente abgeschwächt ist, da es einerseits in der Dosis von 0,0025 mit Kobraserum nicht mehr löst und andererseits die Hämolyse langsamer verläuft als in der Kontrolle. Es fragt

sich nun, ob wir daraus wirklich auf einen Verbrauch der dritten Komponente schließen können. Wir müssen nämlich folgendes in Betracht ziehen. In der nach der Hämolyse inaktivierten Flüssigkeit (I) finden sich nämlich außer der dritten Komponente die Stromata der 20 fach sensibilisierten Blutkörperchen. Nun wissen wir aber, daß die Stromata mit dem Komplement dieselben Reaktionen geben, wie die nicht aufgelösten Blutkörperchen. Da wir oben festgestellt haben, daß stark sensibilisierte Blutkörperchen Mittel- und Endstück binden, so wird ein Teil des in unserem Versuche zugefügten Kobraserums (Mittel- und Endstück) von den sensibilisierten Stromata gebunden, so daß jetzt das gesamte Komplement nicht wie in der Kontrolle (II) auf 5 % Blut, sondern auf 10 % einwirkt, von dem außerdem die Hälfte 20 fach sensibilisiert ist. Es ist also nicht ausgeschlossen, daß hierdurch die Verminderung der dritten Komponente vorgetäuscht wird. Um die Wirkung der Stromata auszuschalten, stehen uns zwei Möglichkeiten zu Gebote, durch Zentrifugieren und durch Verdünnung. Da durch ersteres die Entfernung der Stromata nur sehr schwer gelingt, haben wir das letztere gewählt. Wenn man nämlich eine größere Menge Blutkörperchen durch Komplement auflösen läßt und nach der Inaktivierung verschiedene Verdünnungen nimmt, so gelangt man zu Dosen, die als dritte Komponente noch wirksam sind, in denen jedoch die Menge der Stromata bereits so gering ist, daß ihre hemmende Wirkung möglicherweise wegfällt. Die Versuchsanordnung geht aus beifolgender Tabelle hervor.

Tabelle VI.

I. 5 ccm 20 fach sensib. Blutk. 5 % + 0,2 Komplement.
II. 5 „ NaCl-Lösung + 0,2 „ .

Nach eingetretener Hämolyse bei I werden beide Röhrchen I und II 20 Minuten auf 54° erhitzt und hierauf folgende Dosen angewendet.

5 % 10 fach sens. Blutkörp.	Kobraserum	Auf 54° erhitzte Flüssigkeit von	Von I	Von II
1 ccm	0,075	1 ccm (0,04 Kompl.)	k.	k.
1 „	0,075	0,5 „ (0,02 „)	st.	st.
1 „	0,075	0,25 „ (0,01 „)	Sp.	Sp.
1 „	0,075	—	0	—

Die Hämolyse bei I tritt langsamer ein als bei II.

Wenn auch in dieser Anordnung die Lösungskraft der dritten Komponente bezüglich des Endeffektes nicht verringert ist, so weist doch die verspätete Hämolyse auf eine Abschwächung hin, die allerdings in der obenerwähnten Wirkung der Stromata ihren Grund haben kann. Wir haben demnach eine Reihe weiterer Experimente derart angestellt, daß wir verschieden stark sensibilisierte Blutkörperchen durch eine bestimmte Komplementmenge auflösen ließen und hierauf die dritte Komponente untersuchten; es war nämlich anzunehmen, daß schwach sensibilisierte Stromata eine Hemmung nicht ausüben, so daß eine Verminderung der dritten Komponente in diesem Falle auf einen Verbrauch bei der Hämolyse hinweisen würde.

Tabelle VII.

I. 5 ccm 2 fach sens. Blutk. + 0,3 Komplement.
II. 5 „ 5 „ „ „ + 0,3 „
III. 5 „ 10 „ „ „ + 0,3 „
IV. 5 „ NaCl-Lösung + 0,3 „

Nach eingetretener Hämolyse bei 40° im Wasserbade werden alle 4 Röhrchen 20 Minuten auf 54° erhitzt und zu absteigenden Mengen des Inhaltes derselben je 0,1 ccm Kobraserum und je 1 ccm 5% 10 fach sensibilisierter Blutkörperchen gegeben.

Auf 54° erhitzte Flüssigkeit von	I (2 fach)	II (5 fach)	III (10 fach)	IV (Kontr.)
1 ccm (0,06 Kompl.)	k.	k.	k.	k.
0,5 „ (0,03 „)	k.	k.	k.	k.
0,25 „ (0,015 „)	f. k.	f. k.	f. k.	f. k.
0,1 „ (0,006 „)	m.	m.	m.	m.
0,05 „ (0,003 „)	0	0	0	0

Die Hämolyse bei III trat ein wenig langsamer ein als bei I, II und IV.

Dieser Versuch lehrt, daß bei 2 und 5 fach sensibilisierten Blutkörperchen ein Verlust nicht zu konstatieren ist und selbst bei 10 facher Sensibilisierung ist er so gering, daß er nur bei sehr genauer Beobachtung bemerkbar wird.

Tabelle VIII.

I. 5 ccm 4 fach sens. Blutk. + 0,3 Komplement.
II. 5 „ 10 „ „ „ + 0,3 „
III. 5 „ 20 „ „ „ + 0,3 „
IV. 5 „ NaCl-Lösung + 0,3 „

Nach der Hämolyse werden alle Röhrchen 20 Minuten auf 54° erhitzt und zu absteigenden Mengen des Inhaltes derselben 0,1 Kobraserum und 1 ccm 5 % 10 fach sensibilisierter Blutkörperchen gegeben.

Auf 54° erhitzte Flüssigkeit von	I (4 fach)	II (10 fach)	III (20 fach)	IV (Kontr.)
1 ccm (0,06 Kompl.)	k.	k.	s. st.	k.
0,5 „ (0,03 „)	k.	k.	s. st.	k.
0,25 „ (0,015 „)	st.	st.	st.	st.
0,1 „ (0,006 „)	w.	w.	w.	w.
0,05 „ (0,003 „)	0	0	0	0

Wir sehen auch hier nur bei den stark sensibilisierten Blutkörperchen eine Abschwächung der dritten Komponente, die jedoch nur in den höheren Dosen deutlich ausgesprochen ist, was auch für die Hemmungswirkung der Stromata spricht. Im folgenden Versuche haben wir die Komplementmenge soweit verringert, daß dieselbe für die wenig sensibilisierten Blutkörperchen zur Hämolyse gerade ausreicht.

Tabelle IX.

I. 5 ccm 4 fach sens. Blutk. + 0,15 Komplement.
II. 5 „ 10 „ „ „ + 0,15 „
III. 5 „ 20 „ „ „ + 0,15 „
IV. 5 „ NaCl-Lösung „ + 0,15 „

Nach eingetretener Hämolyse bei 40° im Wasserbad, wobei bei I nach 20 Minuten noch ein Schleier zu beobachten ist, werden alle Proben 20 Minuten auf 54° erhitzt und zu absteigenden Mengen je 0,1 Kobraserum und 1 ccm 5 % 10 fach sensibilisierter Blutkörperchen gegeben.

Auf 54° erhitzte Flüssigkeit von	I (4 fach)	II (10 fach)	III (20 fach)	IV (Kontr.)
1 ccm (0,03 Kompl.)	k.	k.	f. k.	k.
0,75 „ (0,0225 „)	k.	k.	f. k.	k.
0,5 „ (0,015 „)	k.	k.	f. k.	k.
0,25 „ (0,0075 „)	m.	m.	m.	m.
0,1 „ (0,0003 „)	Sp.	Sp.	Sp.	Sp.

Bei II war die Hämolyse gegen I und IV wenig verlangsamt.

Wir können auf Grund dieser Versuche[1]) schließen, daß die dritte Komponente nach der Hämolyse nur dann in ge-

[1]) Wir haben außer den hier mitgeteilten noch neun Versuche mit demselben Resultate angestellt.

ringem Grade verringert erscheint, wenn stark sensibilisierte Blutkörperchen zur Auflösung gelangt sind. Diese Verminderung muß jedoch nicht unbedingt auf einen Verbrauch bezogen werden, da die Möglichkeit vorhanden ist, daß sie sekundär durch die sensibilisierten Stromata zustandekommt. Nach unseren Versuchen läßt sich dies nicht mit Sicherheit entscheiden. Bei schwächerer (2 bis 5 facher) Sensibilisierung kann jedoch ein Verlust der dritten Komponente nicht konstatiert werden, da der Eintritt der Hämolyse auch zeitlich mit der Kontrolle vollkommen übereinstimmt. Von den der herrschenden Theorie entsprechenden Anschauungen ausgehend, daß das Komplement bei der Hämolyse verbraucht wird, sollte man erwarten, daß der Nachweis dieses Verbrauches gerade bei den stark sensibilisierten Blutkörperchen auf Schwierigkeiten stößt, da diese zu ihrer Auflösung nur geringe Mengen Komplementes bedürfen. Bei weniger starker Sensibilisierung, wo auch der Komplementbedarf ein größerer ist, müßte auch das Verschwinden desselben viel leichter zu konstatieren sein. Hier ist aber gerade das Gegenteil der Fall. Denn wir finden jene Komplementmenge, die gerade ausreicht, 4 fach sensibilisierte Blutkörperchen zu lösen (Tabelle IX, I), nach der Hämolyse vollkommen intakt in ihrer dritten Komponente. Dies beweist wohl mit Sicherheit, daß die dritte Komponente des Komplements nicht durch Verankerung in den Prozeß der Hämolyse eingreift.

Wir haben hier einen neuen Beweis, daß die Vorstellung, ein Stoff könne nur dann wirken, wenn er fixiert wird, nicht für alle Fälle zutrifft. Bezüglich des Immunkörpers ging dies schon aus unseren früheren Untersuchungen hervor, und bezügeines Komplementanteiles konnten wir es jetzt feststellen. Wenn auch unsere jetzigen Versuche ergeben haben, daß das Mittel- und Endstück von sensibilisierten Blutkörperchen gebunden werden kann, so beweist das selbstverständlich noch nicht, daß ohne diese Bindung die Hämolyse nicht stattfindet; denn die dritte Komponente, die für die Hämolyse unbedingt erforderlich ist, wird weder verankert noch verbraucht. Dies läßt sich aber mit den jetzt geltenden Anschauungen nicht in Einklang bringen.

Zusammenfassung.

1. Sensibilisierte Hammelblutkörperchen binden aus dem durch Kobragift inaktivierten Meerschweinchenserum Mittel- und Endstück.

2. Die zur Hämolyse notwendige dritte Komponente wird durch den Vorgang der Hämolyse nicht verbraucht.

Literatur.

Bail und Susuki, Zeitschr. f. Immunit. **8**, **9**.
Brand, Berl. klin. Wochenschr. **1907**, Nr. 34.
Braun, diese Zeitschr. **31**.
Husler, Zeitschr. f. Immunit. **15**.
Liefmann und Kohn, Zeitschr. f. Immunit. **6**, **7**, **8**.
Ritz, Zeitschr. f. Immunit. **18**.
Sachs und Omorokow, Zeischr. f. Immunit. **11**.

Über den Übergang der Eiweißverdauungsprodukte von der Mutter auf den Foetus[1]).

Von

G. Buglia.

(Eingegangen am 28. Dezember 1912.)

I.

Es sind sehr viele Versuche gemacht worden, die sich mit der Frage nach dem Übergang von Substanzen von der Mutter auf den Foetus beschäftigen, sei es, daß es sich dabei um dem Organismus fremde oder um Substanzen, die als Nährmittel dienen, handelt[2]). Letztere Art von Versuchen hat vom physiologischen Gesichtspunkte größeres Interesse, weil mit ihnen das Studium der foetalen Ernährung eng verkettet ist.

Es ist bekannt, daß die Placenta eine für den Durchgang des Eiweißes nahezu impermeable Membran ist[3]), und nach Untersuchungen von Wertheimer und Delezenne[4]) scheint dies auch für den Durchgang der ersten Spaltungsprodukte (Peptone) zu gelten. Die Eiweißsubstanzen gelangen demnach nicht als solche zum Foetus, sondern, wenn man den Standpunkt von Zuntz[5]) und die Versuche von Ascoli vertritt, die gezeigt haben, daß die Placenta ein proteolytisches, Fibrin bis auf die letzten Spaltungsprodukte (Leucin, Tyrosin, Nucleinbasen) verdauendes Ferment besitzt, gelangen sie dorthin, nach-

---

[1]) Diese Versuche, die unter Mitarbeit von G. Politi begonnen wurden, sind während des Jahres 1911/12 im Physiologischen Institut der R. Universität zu Neapel vervollständigt und beendet worden.

[2]) Ch. Richet, Dictionn. de Physiol. **6**, 1904.

[3]) A. Ascoli, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, 498, 1902.

[4]) Wertheimer und Delezenne, Bull. Soc. Biol. **191**, 1895.

[5]) N. Zuntz, Arch. f. d. ges. Physiol. **14**, 605, 1876/77.

dem sie die verdauende Wirkung der Placenta erfahren haben, mit anderen Worten: als einfachste Spaltungsprodukte.

Zur Bestätigung der Ansicht über die Permeabilität der Placenta für die Eiweißspaltungsprodukte[1]) und zugleich als vorläufige Versuche eines spezielleren Studiums über das weitere Schicksal dieser Spaltungsprodukte, nachdem sie in den foetalen Organismus gelangt sind, haben wir einige Versuche gemacht und künstliche Eiweißspaltungsprodukte (Nicht-Eiweißstickstoff), die direkt in den Blutkreislauf der Mutter eingeführt worden waren, im Blute des Foetus aufgesucht.

II.

Als Versuchstiere haben wir Hündinnen in der letzten Periode der Trächtigkeit benutzt. Um den Übergang azotierter Substanzen, die keinen Eiweißcharakter mehr hatten, festzustellen, injizierten wir direkt in die Vena jugularis oder femoralis eine bestimmte Flüssigkeitsmenge, die die Produkte der künstlichen Verdauung enthielt, und bestimmten dann in weiter unten angegebener Weise den Eiweißstickstoff und Nicht-Eiweißstickstoff im Serum des foetalen Blutes. Die Resultate wurden verglichen mit solchen, die mit Serum des Blutes von Foeten anderer Hündinnen gemacht worden waren, und die entweder keine Injektionen erhalten hatten, oder denen ein gleiches Quantum Kochsalzlösung in die Blutbahn eingeführt worden war.

Die Flüssigkeit, die die Eiweißspaltungsprodukte enthielt, wurde bereitet, indem Witte-Pepton (Kahlbaum) der tryptischen Verdauung unterworfen wurde (30 g Witte-Pepton in 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung, leicht alkalinisiert mit Carbonat, Pankreasbrei vom Ochsen).

Die Verdauung erstreckte sich über 40 Tage und erfolgte bei einer Temperatur von 38° in geschlossenem Gefäß unter Zusatz von Toluol. Für jedes Experiment wurde dem Gefäß eine gewisse Quantität der Verdauungsflüssigkeit entnommen und so weit alkalinisiert, daß die sich reichlich gebildeten Tyrosinknollen wieder in Lösung gingen, worauf man von neuem mit Säure neutralisierte. Nach Filtration wurde die Flüssigkeit vorsichtig auf dem Wasserbad zur Vertreibung des

[1]) L. Zuntz, Ergebn. d. Physiol. 7, 403, 1908.

Toluols erwärmt, dann auf 35° abgekühlt und in die Vene des Tieres injiziert. Selbstverständlich war die zu den letzten Experimenten dienende Flüssigkeit reicher an Nicht-Eiweißstickstoff, da die Verdauung länger eingewirkt hatte. Um das plötzliche Auftreten toxischer Erscheinungen zu verhindern, die man infolge der direkten Einführung von Eiweißspaltungsprodukten in den Blutkreislauf[1]) beobachtet, erfolgte die Einspritzung äußerst langsam und wurde in einzelnen Fällen, in denen sich toxische Anzeichen bemerkbar machten, für kurze Zeit unterbrochen; auf diese Weise war die Quantität der eingeführten Flüssigkeit immer relativ groß. Nur ausnahmsweise konstatierten wir Vergiftungserscheinungen, die zum schnellen Tode des Tieres führten. Nach Beendigung der Injektion wurde der Leib des Tieres geöffnet, der Uterus herausgenommen, nachdem die größeren Gefäße unterbunden worden waren, und die noch lebenden Foeten herausgenommen. Sie wurden dekapitiert und das Blut, das aus den Halsgefäßen tropfte, gesammelt. Das Blut wurde spontan koagulieren gelassen und in geschlossenen Gefäßen in Eis konserviert.

Mit dem Serum dieses Blutes wurden die Bestimmungen des Proteinstickstoffs und des Nicht-Proteinstickstoffs gemacht, indem die Eiweißsubstanz mit Tannin (bei 10° gesättigte Lösung und Zusatz einiger Tropfen Chloroform) gefällt wurde. Im Niederschlag sowohl als im Filter wurde hierauf der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt.

Zu 5 ccm des Blutserums wurden 10 ccm Tanninlösung unter Schütteln zugefügt. 24 Stunden danach wurde durch ein stickstofffreies Filter filtriert. Der Filterrückstand wurde mit der gleichen Tanninlösung gewaschen. Wenn das Filtrat nicht völlig klar war, wurde eine zweite Filtration und eine zweite Waschung vorgenommen, so daß dann für die Bestimmung des Proteinstickstoffs die Fällung auf zwei Filtern und für die des Nicht-Proteinstickstoffs die Flüssigkeit der ersten Filtration und die Waschwässer benutzt wurden. Das in den Filtrationsflüssigkeiten enthaltene Tannin verzögerte die Oxydation mit Schwefelsäure, es gelang jedoch trotzdem stets eine vollständige Verbrennung zu erhalten, indem wir dieselbe

[1]) G. Buglia, Zeitschr. f. Biol. 58, 162, 1912.

gegen Ende durch Zusatz von Kaliumpermanganat beschleunigten. Gleichzeitig mit den Bestimmungen des Protein- und des Nicht-Proteinstickstoffs im Blute des Foetus machten wir analoge Bestimmungen des Blutserums des mütterlichen Blutes, sowohl unter normalen Bedingungen als auch nach der Injektion. Mitunter bestimmten wir auch Protein- und Nicht-Proteinstickstoff im Urin der Mutter und in der Amnios- und Allantoisflüssigkeit.

Bevor die Flüssigkeiten mit Tannin behandelt wurden, wurden sie längere Zeit zentrifugiert.

Der Kürze halber geben wir den ersten Versuch in extenso wieder, von den anderen bringen wir nur die Hauptsachen.

III.

Versuch 1.

Hündin, Gewicht 11,150 kg.

11 Uhr 20 Min.: Die Blase wird mit dem Katheter entleert und eine Urinprobe gesammelt.

11 Uhr 35 Min.: Aus der rechten Arteria femoralis werden 70 ccm Blut entnommen.

11 Uhr 46 Min.: Beginn der Injektion der die Verdauungsprodukte enthaltenden Flüssigkeit in die rechte Vena femoralis.

1 Uhr 40 Min.: Beendung der Injektion. Das Tier hatte gezittert und klonische Contractionen gezeigt.

1 Uhr 45 Min.: Man entleert die Blase und sammelt dabei 350 ccm Urin.

1 Uhr 50 Min.: Aus der Arteria femoralis wird eine zweite Blutprobe genommen.

1 Uhr 55 Min.: Der Leib wird geöffnet, die sieben noch lebenden Foeten herausgezogen und nach Dekapitation das Blut gesammelt.

Gesamtgewicht der Foeten: 1,370 kg (Einzelgewicht 195,7 g).
Epoche der Schwangerschaft[1]): Am Ende (ca. 60 Tage).
Dauer der Injektion: 1 Stunde 54 Min.
Quantität der Injektionsflüssigkeit: 225 ccm.
„ „ „ pro 1 kg Tier = 20,2 ccm.
„ „ „ „ 1 „ „ u. Std. = 10,7 ccm.

Stickstoffgehalt in 100 ccm Injektionsflüssigkeit:

Protein-N	Nicht-Protein-N	Gesamt-N
0,448	1,534	1,982

[1]) Die Zeit der Schwangerschaft war annähernd aus der Länge und dem Gewicht der Foeten im Verhältnis zum Gewicht der Mutter festgestellt worden.

Stickstoffgehalt in 100 ccm der gesammelten Flüssigkeiten:

	Protein-N	Nicht-Protein-N	Gesamt-N
Mütterliches Blutserum vor Injektion . .	0,969	0,039	1,008
Mütterlicher Urin vor Injektion	0,028	0,442	0,470
Mütterliches Blutserum nach Injektion .	0,594	0,117	0,711
Mütterlicher Urin nach Injektion	0,022	0,302	0,324
Blutserum der Foeten	0,666	0,073	0,739

Versuch 2.

Hündin, Gewicht 6,850 kg.

Gesamtgewicht der Foeten: 330 g (Einzelgewicht 82,5 g).
Epoche der Schwangerschaft: 45 Tage.
Dauer der Injektion: 1 Stunde 28 Min.
Quantität der Injektionsflüssigkeit: 110 ccm.
" " " pro 1 kg Tier = 16,1 ccm.
" " " " 1 " " u. Std. = 10,9 ccm.

Das Tier zeigte Zittern während der Injektion und verlor flüssige Faeces.

Stickstoffgehalt in 100 ccm Injektionsflüssigkeit:

Protein-N	Nicht-Protein-N	Gesamt-N
0,140	2,044	2,184

Stickstoffgehalt in 100 ccm der gesammelten Flüssigkeiten:

	Protein-N	Nicht-Protein-N	Gesamt-N
Mütterliches Blutserum vor Injektion . .	1,002	0,039	1,041
Mütterlicher Urin vor Injektion	0,050	1,310	1,360
Mütterliches Blutserum nach Injektion .	0,616	0,168	0,784
Mütterlicher Urin nach Injektion	0,022	0,280	0,302
Blutserum der Foeten	0,532	0,112	0,644

Versuch 3.

Hündin, Gewicht 12,100 kg.

Gesamtgewicht der Foeten: 990 g (Einzelgewicht 110 g).
Epoche der Schwangerschaft: 55 Tage.
Dauer der Injektion: 1 Stunde 40 Min.
Quantität der Injektionsflüssigkeit: 167 ccm.
" " " pro 1 kg Tier = 13,8 ccm.
" " " " 1 " " u. Std. = 8,3 ccm.

Das Tier zeigte Zittern während der Injektion, Muskelcontractionen und reichlichen Speichelfluß.

Stickstoffgehalt in 100 ccm Injektionsflüssigkeit:

Protein-N	Nicht-Protein-N	Gesamt-N
—	2,089	—

	Protein-N	Nicht-Protein-N	Gesamt-N
Mütterliches Blutserum vor Injektion . .	0,857	0,028	0,855
Mütterlicher Urin vor Injektion	0,168	0,549	0,717
Mütterliches Blutserum nach Injektion .	0,658	0,091	0,749
Mütterlicher Urin nach Injektion	0,017	0,201	0,218
Blutserum der Foeten	0,525	0,077	0,602
Amniosflüssigkeit	0,036	0,084	0,120
Allantoisflüssigkeit	0,042	0,297	0,339

Versuch 4.

Hündin, Gewicht 4,870 kg.

Gesamtgewicht der Foeten: 290 g (Einzelgewicht 97 g).
Epoche der Schwangerschaft: 50 Tage.
Dauer der Injektion: 2 Stunden 50 Min.
Quantität der Injektionsflüssigkeit: 67 ccm.
" " " pro 1 kg Tier = 13,7 ccm.
" " " " 1 " " u. Std. = 6,3 ccm.

Das Tier zeigte während der Injektion Muskelcontractionen, reichlichen Speichelfluß und beschleunigten Herzschlag. Nach Beendung der Injektion stellte sich starkes Zittern ein, sowie Muskelcontractionen; der Herzschlag ist geschwächt, aber die Frequenz erhöht.

Stickstoffgehalt in 100 ccm Injektionsflüssigkeit:

Protein-N	Nicht-Protein-N	Gesamt-N
0,064	2,588	2,652

Stickstoffgehalt in 100 ccm der gesammelten Flüssigkeiten:

	Protein-N	Nicht-Protein-N	Gesamt-N
Mütterliches Blutserum vor Injektion . .	1,022	0,039	1,061
Mütterlicher Urin vor Injektion	0,033	0,349	0,382
Mütterliches Blutserum nach Injektion .	0,831	0,075	0,906
Mütterlicher Urin nach Injektion	0,028	0,302	0,330
Blutserum der Foeten	0,493	0,103	0,596
Amniosflüssigkeit	0,092	0,087	0,179
Allantoisflüssigkeit	0,033	0,149	0,182

Versuch 5.

Hündin, Gewicht 11,07 kg.

Nachdem aus der Blase eine Urinprobe mit dem Katheter entnommen worden ist sowie eine Blutprobe aus der äußeren Vena jugularis, öffnet man den Leib des Tieres und zieht die Foeten heraus, indem man getrennt die Allantoisflüssigkeit und das Amnioswasser auffängt. Die Foeten werden dekapitiert und das Blut der Halsgefäße gesammelt.

Gesamtgewicht der Foeten: 965 g (Einzelgewicht 120 g).
Epoche der Schwangerschaft: 45 Tage.

Stickstoffgehalt in 100 ccm der gesammelten Flüssigkeiten:

	Protein-N	Nicht-Protein-N	Gesamt-N
Mütterliches Blutserum . . .	1,082	0,076	1,158
Mütterlicher Urin	0,122	0,658	3,780
Blutserum der Foeten . . .	0,391	0,089	0,481
Amniosflüssigkeit	0,085	0,092	0,177
Allantoisflüssigkeit	0,076	0,107	0,184

Versuch 6.

Hündin, Gewicht 13,600 kg.

Gesamtgewicht der Foeten: 1200 g (Einzelgewicht 200 g).
Epoche der Schwangerschaft: am Ende (ca. 60 Tage).
Stickstoffgehalt in 100 ccm der gesammelten Flüssigkeiten:

	Protein-N	Nicht-Protein-N	Gesamt-N
Mütterliches Blutserum . . .	1,330	0,024	1,354
Mütterlicher Urin	0,042	0,841	0,833
Blutserum der Foeten . . .	0,415	0,021	0,436
Amniosflüssigkeit	0,029	0,046	0,075
Allantoisflüssigkeit	0,031	0,251	0,282

Versuch 7.

Hündin, Gewicht 8,450 kg.

Gesamtgewicht der Foeten: 260 g (Einzelgewicht 65 g).
Epoche der Schwangerschaft: 45 Tage.
Stickstoffgehalt in 100 ccm der gesammelten Flüssigkeiten:

	Protein-N	Nicht-Protein-N	Gesamt-N
Mütterliches Blutserum . . .	1,014	0,042	1,056
Mütterlicher Urin	0,035	0,520	0,555
Blutserum der Foeten . . .	0,326	—	—
Amniosflüssigkeit	0,082	0,040	0,122
Allantoisflüssigkeit	0,020	0,092	0,112

Versuch 8.

Hündin, Gewicht 5,270 kg.

Gesamtgewicht der Foeten: 420 g (Einzelgewicht 140 g).
Epoche der Schwangerschaft: 55 Tage.
Stickstoffgehalt in 100 ccm der gesammelten Flüssigkeiten:

	Protein-N	Nicht-Protein-N	Gesamt-N
Mütterliches Blutserum . . .	0,865	0,040	0,905
Mütterlicher Urin	0,018	0,465	0,483
Blutserum der Foeten . . .	0,408	0,058	0,466
Amniosflüssigkeit	0,047	0,055	0,102
Allantoisflüssigkeit	0,035	0,189	0,224

Versuch 9.

Hündin, Gewicht 11,620 kg.

In diesen und in den folgenden Experimenten wird in die Vene des Tieres eine Kochsalzlösung injiziert, um den Einfluß der erhöhten Molekularkonzentration und der vermehrten zirkulierenden Blutflüssigkeit zu verfolgen. Während der Injektion zeigt das Tier Zittern der Extremitäten und läßt wiederholt Urin.

Gesamtgewicht der Foeten: 625 g (Einzelgewicht 104 g).
Epoche der Schwangerschaft: 50 Tage.
Dauer der Injektion: 1 Stunde 50 Min.
Quantität der Injektionsflüssigkeit (NaCl 5,8 %): 250 ccm.
„ „ „ pro 1 kg Tier = 21,5 ccm.
„ „ „ „ 1 „ „ u. Std. = 19,8 ccm.

Stickstoffgehalt in 100 ccm der gesammelten Flüssigkeiten:

	Protein-N	Nicht-Protein-N	Gesamt-N
Mütterliches Blutserum vor Injektion	1,043	0,039	1,082
Mütterlicher Urin vor Injektion . . .	0,056	2,212	2,268
Mütterliches Blutserum nach Injektion	0,847	0,040	0,887
Mütterlicher Urin nach Injektion . .	0 (?)	0,126	0,126
Blutserum der Foeten	0,322	0,052	0,374

Versuch 10.

Hündin, Gewicht 9 kg.

Gesamtgewicht der Foeten: 910 g (Einzelgewicht 151 g).
Epoche der Schwangerschaft: 50 Tage.
Dauer der Injektion: 1 Stunde.
Quantität der Injektionsflüssigkeit (NaCl, gesättigte Lösung): 92 ccm.
„ „ „ pro 1 kg Tier = 10,2 ccm.
„ „ „ „ 1 „ „ u. Std. = 10 ccm.

Stickstoffgehalt in 100 ccm der gesammelten Flüssigkeiten:

	Protein-N	Nicht-Protein-N	Gesamt-N
Mütterliches Blutserum vor Injektion	0,840	0,040	0,880
„ „ nach „	—	0,056	—
Blutserum der Foeten	0,612	0,077	0,689

Die Resultate der angeführten Experimente sind in den folgenden zwei Tabellen zusammengestellt.

In der ersten Tabelle finden sich die Werte in Grammen des Proteinstickstoffes, des Nicht-Proteinstickstoffes und des Gesamtstickstoffes berechnet auf 100 ccm mütterliches und foetales Blutserum. In der zweiten diejenigen berechnet auf 100 ccm mütterlichen Urin, Amnios- und Allantoinflüssigkeit.

In den Tabellen sind auch die Stickstoffwerte in Grammen von 100 ccm der Injektionsflüssigkeit angeführt.

Tabelle I.

Versuch		100 ccm mütterliches Blutserum enthalten in g						100 ccm Blutserum der Foeten enthalten in g			100 ccm d. Injektionsflüssigkeit enthalten in g			Nicht-Protein-N der Foeten — mütterlicher Nicht-Protein-N (vor Injektion)
		vor Injektion			nach Injektion									
		Protein-N	Nicht-Protein-N	Gesamt-N	Protein-N	Nicht-Protein-N	Gesamt-N	Protein-N	Nicht-Protein-N	Gesamt-N	Protein-N	Nicht-Protein-N	Gesamt-N	
Injekt. der d. Verdauungsprodukte enthaltenen Flüssigkeit	1	0,969	0,039	1,008	0,594	0,117	0,711	0,666	0,073	0,739	0,448	1,534	1,982	0,034
	2	1,002	0,039	1,041	0,616	0,168	0,784	0,532	0,112	0,664	0,140	2,044	2,184	0,073
	3	0,857	0,028	0,885	0,658	0,091	0,749	0,525	0,077	0,602	—	2,089	—	0,049
	4	1,022	0,039	1,061	0,831	0,075	0,906	0,493	0,103	0,596	0,064	2,588	2,652	0,064
	5	1,082	0,076	1,158	—	—	—	0,391	0,089	0,481	—	—	—	0,013
	6	1,330	0,024	1,354	—	—	—	0,415	0,021	0,436	—	—	—	0,000
	7	1,014	0,042	1,056	—	—	—	0,326	—	—	—	—	—	—
	8	0,865	0,040	0,905	—	—	—	0,408	0,058	0,466	—	—	—	0,018
Injektion NaCl	9	1,043	0,039	1,082	0,847	0,040	0,877	0,322	0,052	0,374	—	—	—	0,013
	10	0,840	0,040	0,880	—	0,056	—	0,612	0,077	0,689	—	—	—	0,037

Tabelle II.

Versuch		100 ccm mütterlicher Urin enthalten in g						100 ccm Allantoisflüssigkeit enthalten in g			100 ccm Amniosflüssigkeit enthalten in g			100 ccm d. Injektionsflüssigkeit enthalten in g		
		vor Injektion			nach Injektion											
		Protein-N	Nicht-Protein-N	Gesamt-N	Protein-N	Nicht-Protein-N	Gesamt-N	Protein-N	Nicht-Protein-N	Gesamt-N	Protein-N	Nicht-Protein-N	Gesamt-N	Protein-N	Nicht-Protein-N	Gesamt-N
Injekt. der d. Verdauungsprod. enthalt. Flüssigkeit	1	0,028	0,042	0,470	0,022	0,302	0,324	—	—	—	—	—	—	0,448	1,534	1,982
	2	0,050	1,310	1,360	0,022	0,280	0,302	—	—	—	—	—	—	0,140	2,044	2,184
	3	0,168	0,549	0,717	0,017	0,201	0,218	0,042	0,297	0,339	0,036	0,084	0,120	—	2,089	—
	4	0,033	0,349	0,382	0,028	0,302	0,330	0,033	0,149	0,182	0,092	0,087	0,179	0,064	2,588	2,652
	5	0,122	3,658	3,780	—	—	—	0,076	0,107	0,184	0,085	0,092	0,177	—	—	—
	6	0,042	0,841	0,883	—	—	—	0,031	0,251	0,282	0,029	0,046	0,075	—	—	—
	7	0,035	0,520	0,555	—	—	—	0,020	0,092	0,112	0,082	0,040	0,122	—	—	—
	8	0,018	0,465	0,483	—	—	—	0,035	0,189	0,224	0,047	0,055	0,102	—	—	—

IV.

Vergleicht man an Hand der Tabelle I die Werte für den Nicht-Eiweißstickstoff des normalen foetalen Blutserums mit denjenigen nach der Injektion der die Verdauungsprodukte ent-

haltenen Flüssigkeit in die Vene der Mutter, so zeigt sich, daß die letzteren höher sind als die ersteren. Die ersteren ergeben einen Mittelwert von 0,056 %, die letzteren dagegen einen solchen von 0,091 %.

Aus dieser Tatsache folgt ohne weiteres, daß die in der injizierten Verdauungsflüssigkeit enthaltenen Produkte der Verdauung, die reich an Nicht-Proteinstickstoff sind, in beträchtlicher Menge direkt von der Mutter auf den Embryo übergehen. Ebenso folgt aus den in der gleichen Tabelle wiedergegebenen Zahlen, daß zu gleicher Zeit mit der Vermehrung des Nicht-Proteinstickstoffes auch eine Vermehrung des Proteinstickstoffes und daher eine solche des Gesamtstickstoffes einhergeht. Wie läßt sich diese Tatsache, daß die in die Vene der Mutter injizierte Flüssigkeit einen viel niedrigeren Gehalt an Proteinstickstoff hat als das Blutserum, erklären?

Es scheint sehr wahrscheinlich, daß die erhöhte molekulare Konzentration der Injektionsflüssigkeit eine Erhöhung der Molekularkonzentration des mütterlichen Blutes bedingt hat, infolgedessen hat nach den Gesetzen der Regulation des osmotischen Druckes der Körperflüssigkeiten im mütterlichen Blut selbst eine Anreicherung von Wasser aus den Organen und Geweben stattgefunden und deshalb auch aus dem Embryo[1]), der unter diesen Verhältnissen in bezug auf die Mutter als ein beliebiges Organ aufgefaßt werden kann. Ziehen wir hingegen die prozentuale Erhöhung des Proteinstickstoffes und des Gesamtstickstoffes des Embryos in Betracht, und zwar nach der Injektion der Verdauungsflüssigkeit, so ergibt sich, daß dieselbe ca. 40 % beträgt, während der Nicht-Proteinstickstoff sich um 60 % erhöht.

Dies schließt aus, daß die Vermehrung des Nicht-Proteinstickstoffes des Embryos ebenfalls ausschließlich auf die veränderten osmotischen Verhältnisse des mütterlichen Blutes zurückzuführen sei. Auf der anderen Seite finden wir, daß im Falle der Injektion einer gesättigten Chlornatriumlösung geringere Veränderungen stattfinden, als sie durch die Verdauungsflüssigkeit bedingt sind. Ebenso finden wir in Experiment 9 bei Injektion einer 5,8 %igen Chlornatriumlösung im Mittel keinen

[1]) J. Cohnheim und N. Zuntz, Arch. f. d. ges. Physiol. 42, 342, 1888.

höheren Wert als im foetalen normalen Blut. Ein Übergang von Substanzen, die den Nicht-Proteinstickstoff der Injektionsflüssigkeit bedingen, findet demnach zweifellos statt, wie eine Betrachtung der Zahlen der letzten Reihe der Tabelle I zeigt. Dieselben sind außerordentlich niedrig, wenn man die Differenz zwischen Nicht-Proteinstickstoff von foetalem und mütterlichem Serum vergleicht; verhältnismäßig bedeutend größer sind sie bei einem Vergleich der Differenz zwischen Nicht-Proteinstickstoff beim Foetus nach der Injektion und dem Nicht-Proteinstickstoff der Mutter vor der Injektion. Eine Betrachtung der in der ersten Tabelle wiedergegebenen Zahlen läßt auch deutlich den Unterschied zwischen Protein- und Nicht-Proteinstickstoff des normalen mütterlichen und foetalen Blutserums zur Geltung kommen. Beim Foetus beträgt der Prozentgehalt des Proteinstickstoffes etwa ein Drittel desjenigen der Mutter, der Nicht-Proteinstickstoff ist hingegen ein wenig höher als derjenige bei der Mutter.

In der Tabelle II, in der die Daten hinsichtlich des Urins der Mutter, der Allantoisflüssigkeit und der Amniosflüssigkeit zusammengestellt sind, ergeben sich keine nennenswerten Differenzen zwischen den normalen Werten und denjenigen nach der Injektion der Verdauungsflüssigkeit. Nur die auf den mütterlichen Urin sich beziehenden Werte sind nach der Injektion ein wenig niedriger als die normalen, was sich durch eine vermehrte sekretive Aktivität der Nieren erklären läßt, die eine Folge der Hypertonizität der Injektionsflüssigkeit ist.

Die Versuche zeigen demnach, daß eine gewisse Quantität Nicht-Proteinstickstoffes, der Verdauungsprodukte der Eiweißstoffe, die in die mütterliche Vene eingespritzt werden, leicht in das foetale Blut übergehen.

Weitere Versuche können feststellen, ob dieser Nicht-Proteinstickstoff unverändert zum Embryo gelangt, oder erst, nachdem er im mütterlichen Organismus mehr oder weniger tiefgehende Veränderungen erlitten hat; außerdem aber noch, welches seine weitere Bestimmung ist, nachdem er den foetalen Organismus erreicht hat.

Quantitative Bestimmungen der Oxydationsprodukte des Cholesterins.

Von

I. Lifschütz.

(Eingegangen am 8. Januar 1913.)

Mit 3 Figuren im Text.

Einleitende Vorbemerkung.

In den früheren diesbezüglichen Mitteilungen[1]) habe ich der Anschauung Ausdruck gegeben, daß der erste oxydative Angriff auf das Cholesterin in der Blutbahn vor sich gehen müsse. Der Gedanke war nun naheliegend, daß — falls diese Annahme zutrifft — das pathologische Blut hinsichtlich seines Oxycholesteringehaltes gegenüber dem Normalgewebe faßbare Differenzen an den Tag legen müßte. Diese Schlußfolgerung scheint sich an Blutarten schwer erkrankter Menschen tatsächlich zu bestätigen, namentlich da, wo bei den Versuchen die Oxycholesterinreaktion des pathologischen Präparates entweder völlig negativ ausgefallen war oder gegenüber der sehr intensiven Reaktion der normalen Blutalkohole nur spärliche Färbungen gab. So ergab das Blutfett eines komatös kranken Mannes im Unverseifbaren neben einem sehr hohen Cholesteringehalt (über 70%) keine Spur von Oxycholesterinreaktion. Dies ist dreimal ausgeführt worden, aber stets mit negativem Erfolg. Ein anderer, leichterer Fall von Diabetes ergab im Blutfett 41,6% eines gleichfalls cholesterinreichen Unverseifbaren, das aber eine nur schwache Oxycholesterinreaktion mit Essigschwefelsäure gab, die nur geringe Mengen dieses Cholesterinoxydates dokumentieren konnte. Das

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**, 437, 1907; **53**, 140, 1907; **58**, 175, 1908; **63**, 233, 1909.

Blutfett eines Syphilitikers ergab im 44,4 $^0/_0$ betragenden Unverseifbaren gleichfalls keinen normalen Oxycholesteringehalt. Er betrug schätzungsweise höchstens 3 bis 4 $^0/_0$ vom Unverseifbaren. Von einigen Blutsera von Irren, die ich Herrn G. Pighini, Direktor des psychiatrischen Instituts zu Reggio Emilia, verdanke, ergaben zwei keine Spur und die übrigen nur geringe Mengen von Oxycholesterin[1]). Zweifellos kommen solche oder ähnliche Erscheinungen auch in zahlreichen anderen pathologischen Organen und Geweben vor. Auch für die in neuerer Zeit aufgeworfene Frage über die Rolle des Cholesterins bei der Wassermannschen Reaktion dürfte wohl das Oxycholesterin sicherlich von keiner geringen Bedeutung sein. Aber schon die wenigen angeführten Fälle dürften deutlich genug dartun, wie wichtig es wäre, diese Verhältnisse in den Fettgebilden der tierischen Organe sich näher anzusehen. Daß derartige vergleichende Untersuchungen die dringendste Anforderung eines möglichst genauen analytischen Verfahrens an den Untersucher stellen, liegt auf der Hand. Sollen die verwickelten Fragen, die sich aus den angedeuteten Erwägungen ergeben, nur einige Aussicht auf eine glückliche Lösung erlangen, so muß erst ein Verfahren vorliegen, das es ermöglicht, die in Rede stehenden neutralen Oxydationsprodukte des Cholesterins neben diesem nicht bloß qualitativ zu unterscheiden, sondern auch ihr quantitatives Verhältnis zu den Muttersubstanzen zu ermitteln. Bei der großen Ähnlichkeit dieser Cholesterinderivate hinsichtlich ihrer Löslicheit, Fällbarkeit usw. mit dem Cholesterin selbst war zunächst an eine körperliche Trennung behufs gewichtsanalytischer Bestimmung dieser Stoffe — ohne ihren natürlichen Zustand zu gefährden — nicht zu denken. Ich war daher gezwungen auf eine Idee zurückzugreifen, deren ich bereits an anderem Orte (Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 41, 253, 1908) flüchtig Erwähnung getan hatte: nämlich auf die Spektrometrie der Cholesterine. Ermutigend hierzu waren eine Anzahl Bestimmungen des freien resp. des als Ester an Fettsäuren gebundenen Cholesterins in

---

[1]) Mit dem Mangel an diesem scheint auch ein Überschuß von Cholesterin Hand in Hand zu gehen. Ist dem aber so, so würde dies zum Schlusse berechtigen, daß dies eine Folge des mangelhaften Oxydationsvermögens des pathologischen Blutes ist.

verschiedenen Fettarten der menschlichen Haut, die ich vor einigen Jahren ausgeführt hatte[1]). Diese Analysen gaben recht brauchbare Werte, die [bei einer gelegentlichen Revision[2])] auch mit den gewichtsanalytisch gewonnenen Daten sehr gut übereinstimmten. Bei den Oxycholesterinen liegen die Verhältnisse in dieser Hinsicht insofern noch günstiger, als man bei ihrer wiederholt beschriebenen Farbreaktion mit Essigschwefelsäure (im Gegensatz zur Spektrometrie des Cholesterins vermittels der Liebermannschen Cholestolreaktion) es nicht nötig hat, stundenlang auf die natürliche Entwicklung des für die Spektrometrie geeigneten Stadiums zu warten, sondern dieses Stadium hier sofort nach der Herstellung des Reaktionsgemisches künstlich herbeiführen kann[3]). Ein anderer wesentlicher Vorteil gegenüber der Spektrometrie des Cholesterins liegt hier darin, daß das Cholesterin die Essigschwefelsäurereaktion nicht gibt und man somit bei den entsprechenden Messungen der Oxycholesterinspektra auf keinerlei Hindernisse stößt und in der Lage ist, völlig unabhängig von dem stets anwesenden Cholesterin zu operieren, während diese Messungen beim Cholesterin noch mancher Korrektur bedürfen, da die Oxycholesterine auch die Cholestolreaktion des Cholesterins geben, ein Umstand, der bei den Ermittlungen des Cholesteringehaltes in Gegenwart von freien Oxycholesterinen[4]) das Verfahren wesentlich kompliziert und die Genauigkeit der Werte zu beeinträchtigen pflegt.

I.

1. Die spektrometrische Ermittlung des Oxycholesterins durch Verdünnung

beruht darauf, daß die Intensität des Schattenbildes der betreffenden Spektralreaktion, d. h. die Breite und Tiefe der Absorptionsstreifen im roten Spektralfelde, direkt proportional

[1]) Siehe diese Zeitschr. 20, 485 bis 487 und 499, 1909; Tabelle der Hautfette sowie die wohlgelungene farbige Spektraltafel der Cholesterine zu S. 480 bis 483.

[2]) Daselbst 25, 426, 1910.

[3]) Siehe Zeitschr. f. physiol. Chem. 58, 175, 1908.

[4]) In Gegenwart von Fettsäureestern des Oxycholesterins kann das freie Cholesterin nach den weiter unten angedeuteten und zitierten Regeln ohne weiteres spektrometrisch bestimmt werden.

sind der Quantität des in der jeweiligen Lösung befindlichen Oxycholesterins. Es läßt sich daher in einer Lösung mit unbekanntem Oxycholesteringehalt, gemessen an einer Testlösung von bekanntem Substanzgehalt, durch eine meßbare Reduktion des stärkeren Spektrums bis zur Intensität des schwächeren der gesuchte Oxycholesteringehalt berechnen. Diese Reduktion geschieht im vorliegenden Verfahren durch Verdünnung der konzentrierteren Lösung bis zur Spektralintensität der dünneren in analoger Weise wie bei den bekannten colorimetrischen Messungen farbiger Substanzlösungen. Hier darf freilich auf die Farbenunterschiede der Lösungen keine Rücksicht genommen werden. Weder die Tiefe noch die Nuance der durch Schwefelsäure in der Eisessiglösung des Oxycholesterins hervorgerufenen Farben sind für die Quantität des letzteren maßgebend, da es unter den mannigfaltigen Oxydaten des Cholesterins einige gibt, die sich in Eisessiglösung mit Schwefelsäure mehr oder minder grün färben. Sie pflegen jedoch keine Spur von den sehr markanten Absorptionsspektra der in Rede stehenden Cholesterinderivate zu liefern. Auch pflegen weder diese Fremdkörper, die mitunter schöne Grünfärbungen geben, noch Substanzen anderen Ursprungs, die die Farben der Essigschwefelsäurereaktion beeinträchtigen oder gar mißfarbig gestalten, die Absorptionsspektra der Oxycholesterine in merklichem Grade zu beeinflussen. Diese Spektralerscheinungen sind es daher allein, die bei den Ermittlungen der in Rede stehenden Cholesterinderivate die aufmerksame Berücksichtigung des Analytikers in Anspruch zu nehmen haben.

Die Spektralerscheinungen der Essigschwefelsäurereaktion der neutralen Cholesterinoxydate sind in den vorhergehenden Mitteilungen wiederholt beschrieben worden. Dem Gegenstand dieser Mitteilungen entsprechend, sei hier noch folgendes nachgetragen:

Das in sehr verdünnter Lösung nur das gelbe Spektralfeld auslöschende Band der ersten Oxydationsstufe des Cholesterins erscheint schon in Lösungen von nur 0,1 $^0/_0$ Oxycholesterin so außerordentlich erweitert, daß es das ganze Orange, das Gelb und den allergrößten Teil des Grüns mit einem tiefdunklen und undurchsichtigen Schatten überzieht. Der dem Rot zugewandte Rand dieser Absorption ist scharf und markant,

während der Rand am Blau etwas verschwommen erscheint, vom Grün einen nur schmalen Streifen zurücklassend. Das rote Feld ist bei einem gutbereiteten künstlichen Oxycholesterin völlig frei. Diese Absorption ist indes aus mannigfachen Gründen für spektrometrische Messungen nur wenig geeignet; vor allem ist sie bei passender Verdünnung der farbigen Lösung in ihrer Zeichnung zu unscharf und auf dem stark leuchtenden gelben Spektralfeld zu durchsichtig, um die Gleichheit der Spektralintensitäten zweier Lösungen sicher fixieren zu können. Sodann ist die Empfindlichkeit dieses ersten Stadiums der Reaktion, trotz ihrer sonst so charakterischen Eigenschaften, immerhin nicht groß genug, um geringere Mengen von Oxycholesterin in den tierischen Geweben danach zu ermitteln. Ferner hat dieses Reaktionsstadium gerade in der zweckmäßigen Verdünnung des Reaktionsgemisches eine wesentlich größere Tendenz, in das zweite, optisch ganz verschiedene und daher die Beobachtung des ersteren störende (grüne) Oxydationsstadium überzugehen, als in konzentriertem, für die Spektrometrie aber wenig geeignetem Zustande. Andererseits kommen in den Organen mitunter auch Gemische beider Oxydationsstufen des Cholesterins vor, bei denen beide Spektralabsorptionen in verschiedenen Intensitäten auftreten, so daß in diesen Fällen eine eigentliche Vergleichung dieser Spektralerscheinungen mit denen einer künstlich bereiteten Testsubstanz schlechthin unmöglich ist. Alle diese Übelstände fallen bei dem im ersten rotvioletten oder auch blauen Reaktionsstadium durch Eisenchloridlösung künstlich hervorgerufenen zweiten (rein grünen) Reaktionsstadium weg. Setzt man nämlich zum Reaktionsgemisch in seinem ersten Stadium 1 bis 2 Tropfen $5\,^0/_0$iger Eisenchloridlösung (in Eisessig) zu, so wandeln sich fast momentan Farbe und Spektrum: die Lösung wird rein grün, und man kann leicht durch das Spektroskop auch die Wandlung des Spektrums beobachten. Der obenerwähnte, sehr breite Schatten weicht und bewegt sich in der Richtung zum Rot. Das grüne Feld wird zusehends frei, bis auf ein schmales scharfes Band in der Mitte dieses Feldes, das aber in wenigen Sekunden gleichfalls verschwindet. Die Absorption geht jetzt von der Mitte des Rots aus (etwa bei der Linie *C* anfangend) durch das ganze Orange und den größten Teil des Gelb bis

fast an dessen dem Grün zugewandten Rand. Auch hier ist der Absorptionsrand in Rot völlig scharf begrenzt, während der zweite Rand im Gelb etwas verschwommen erscheint. Bei der Verdünnung des Gemisches mit Eisessig bleibt zwar der erstere Rand stabil, die breite Absorption schwindet jedoch zu einem schmalen tiefdunklen und von beiden Seiten fast scharf begrenzten Streifen in der Mitte des Rot (etwa zwischen den Linien *C* und *d*). Dieser Absorptionsstreifen hat sich nicht nur als scharfes, qualitatives Merkmal für Oxycholesterin bewährt, sondern läßt sich auch bei der großen Empfindlichkeit und der unfehlbaren Sicherheit dieses Reaktionsstadiums mit Erfolg für quantitative Ermittlungen benutzen.

Die spektrale Empfindlichkeit dieses Reaktionsstadiums des Oxycholesterins beträgt bei einer Lichtquelle von ca. 100 HK und etwa 18 mm Schichtdicke 1 : 33000 (s. weiter unten).

Das spektrometrische Verfahren

zur quantitativen Bestimmung von Oxycholesterin ist nun folgendes:

Handelt es sich um Bestimmung des gesamten Oxycholesterins eines Fett- oder Wachsgebildes, so wird die entsprechende Menge der durch Verseifung und die bekannte Trennung und Reinigung von Seifen usw. gewonnenen unverseifbaren Substanz in der passenden Menge Chloroform gelöst und eine kleine Menge davon für die vorzunehmende qualitative Vorprobe vermittels der Essigschwefelsäurereaktion mit dem doppelten Volumen wasserfreien Eisessigs verdünnt. Die Testsubstanz, an der die zu untersuchende Substanz gemessen werden soll, wird nach dem weiter unten beschriebenen Verfahren aus reinem Cholesterin hergestellt. Von dieser Testsubstanz wird nun eine 0,10%ige Lösung in Chloroform hergestellt und 1 ccm dieser Lösung in ein genau kalibriertes, in $^1/_{10}$ ccm graduiertes, etwa 14 mm weites Reagensglas von 20 ccm Inhalt gebracht, wo es mit 2 ccm Eisessig verdünnt wird. Von der zu untersuchenden Substanz, die ja in der Regel von wesentlich geringerem Oxycholesteringehalt zu sein pflegt, wird eine entsprechend höherprozentige Chloroformlösung hergestellt. Es empfiehlt sich nämlich, diese Lösung so zu stellen, daß die beiden zu vergleichenden Lösungen in ihrem

Oxycholesteringehalt nicht allzu weit auseinandergehen, damit die behufs Ausgleichung der Spektralintensitäten vorzunehmende Verdünnung der stärkeren Lösung nicht allzuviel Verdünnungsmittel beansprucht, was sich durch die Vorprobe unschwer ermitteln läßt. Beim Unverseifbaren der Fette der tierischen Organe dürften sich 0,4 bis 0,6 $^0/_0$ige Lösungen empfehlen. 1 ccm der zu untersuchenden Chloroformlösung wird in ein genau gleiches wie das für die Testlösung verwendete Reagensglas gebracht und gleichfalls mit 2 ccm Eisessig verdünnt. In beide Lösungen läßt man unmittelbar hintereinander je 7 bis 8 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure fallen, mischt die Lösungen durch und läßt sie 10 bis 15 Minuten stehen. In dieser Zeit pflegt das erste Reaktionsstadium in Farbe und Spektrum seine höchste Intensität zu erreichen, was sich leicht durch direkte Beobachtung einer der Lösungen am Spektroskop konstatieren läßt. Man läßt dann in beide Lösungen je 1 bis 2 Tropfen 5 $^0/_0$iger Eisenchlorid-Eisessiglösung fallen und schüttelt die Reaktionsgemische vorsichtig durch. Es muß dabei beachtet werden, daß sowohl die Schwefelsäure wie auch die Eisenchloridlösung beim Eintragen derselben in die Lösungen fallen und nicht an der Wandung der Gläser teilweise hängen bleiben.

Das zur Messung der Absorptionsspektra dienende Instrument ist das bekannte „Taschenspektroskop" mit gerader Durchsicht (Dreiprismenkörper), versehen mit Vergleichsprisma und -spiegel. Als Lichtquelle dient Gasglühlicht von 100 bis 110 HK. Nachdem die letzterwähnten Teile des Instrumentes auf einen möglichst gleichen Helligkeitsgrad der beiden kontinuierlichen Spektra eingestellt sind, werden die beiden die zu vergleichenden Lösungen enthaltenden Gläser vor das Spektroskop gespannt, und zwar die stärker gefärbte (die Testsubstanz enthaltende) Lösung vor den Spalt des Spektroskops und die schwächer gefärbte vor den Spiegel. Ist nun das grüne Spektralfeld bis mindestens an das Gelb auch bei der stärkeren Lösung völlig frei geworden, was in sehr kurzer Zeit nach dem Zusatz der Eisenlösung der Fall zu sein pflegt, so wird die stärkere Lösung nach und nach mit Eisessig verdünnt, bis die beiden Streifen „*C—d*" gleiche Intensität erreicht haben, was man daran leicht merken kann, daß die beiden bei horizontaler Lage des kontinuierlichen Spektrums übereinanderliegenden Absorptions-

streifen in einen einzigen homogenen Streifen zusammenfallen. Ist dieser Fall eingetreten, so werden die Plätze der Gläser gewechselt; man findet dann, daß der Absorptionsstreifen der verdünnten Lösung jetzt wesentlich dunkler und wohl auch breiter ist als der Streifen der anderen Lösung. Der Grund hiervon ist die Lichtdifferenz zwischen dem unmittelbar von der Lichtquelle herrührenden Originalspektrum und dem durch doppelte Refektion (Spiegel und Vergleichsprisma) erhaltenen Vergleichsspektrum. Dieses ist demzufolge stets etwas dunkler und läßt daher die in ihm durch farbige Körper entstehenden Absorptionsspektra gleichfalls etwas dunkler erscheinen, als sie tatsächlich sind. Die nunmehr vor dem Vergleichsprisma sich befindende verdünntere, in ihrem Spektrum stärker erscheinende Lösung, wird vorsichtig weiter verdünnt, bis sie im Vergleichsspektrum nur um ein geringes stärker erscheint als die andere Lösung. Die Verdünnung wird also so lange fortgesetzt, bis die scheinbare kleine Differenz zwischen den Spektren beider Lösungen bei wiederholtem Platzwechsel der Gläser konstant erscheint, d. h. bis die beiden Spektren in Wirklichkeit untereinander vollkommen gleich sind.

Da der Substanzgehalt der beiden auf Spektralgleichheit eingestellten Lösungen bekannt ist, so läßt sich der Oxycholesteringehalt der fraglichen Substanz aus dem Verdünnungszustand ihrer Lösung gegenüber dem der Testlösung, was an den Skalen der Gläser abgelesen werden kann, leicht berechnen, wie an folgenden Beispielen zu ersehen ist:

Als Prüfungsobjekt wurde das Unverseifbare eines Rinderblutfettes gewählt (Blutfettalkohole), und zwar sind bei diesen Versuchen Lösungen mit verschiedenem Substanzgehalt zur Verwendung gelangt, um gleichzeitig die Brauchbarkeit der erhalten Daten darzutun:

Spektrometrische Ermittelungen des Oxycholesterins im Unverseifbaren des Blutfettes.

Versuch A.

Lösung a in Chloroform mit 0,39 % der Alkohole,
" a_1 " " " 0,10 % Oxycholesterin.

Lösung a_1 erforderte nach der Herstellung der Reaktion nach der obigen Beschreibung 3,0 ccm Eisessig. Der Zusatz von Schwefelsäure und Eisenlösung vermehrten das Volumen um 0,25 ccm.

Demnach betrugen die Lösungen nach dem Ausgleich der Spektra:

a_2: 3,25 ccm mit 0,1200 % Blutfettalkohole,
a_3: 6,25 „ „ 0,0160 % Oxycholesterin.

Also enthalten die Blutalkohole (nach der Gleichung $x:100 = 16:120$) **13,3 %** Oxycholesterin.

Versuch B.

Lösung b, wie oben mit 0,63 % der obigen Blutalkohole,
„ b_1, „ „ „ 0,085 % des obigen Oxycholesterins.

Nach Herstellung der Spektralgleichheit durch Verdünnung der Lösung b_1 mit 0,1 ccm Eisessig betrugen die Reaktionsgemische:

b_2: 3,25 ccm mit 0,1938 % Blutalkohole,
b_3: 3,35 „ „ 0,0253 % Oxycholesterin.

Mithin Oxycholesterin: **13,0 %** der Blutalkohole.

Versuch C.

Lösung c mit 0,40 % derselben Blutalkohole,
„ c_1 „ 0,085 % Oxycholesterin.

Nach Ausgleichung der Spektra durch Verdünnung der Lösung c_1 mit 2,3 ccm Eisessig entstanden die Reaktionsgemische:

c_2: 3,25 ccm mit 0,1230 % Blutalkohole,
c_3: 5,55 „ „ 0,0153 % Oxycholesterin.

Mithin Oxycholesterin in den Blutalkoholen 12,4 %.

Versuch D.

(Mit einem 5 Jahre alten Präparat [Blutalkohole].)

Lösung d mit 0,575 % Blutalkohole,
„ d_1 „ 0,085 % Oxycholesterin.

Herstellung der Spektralgleichheit: durch Verdünnung d_1 mit 0,8 ccm Eisessig. Die Lösungen betrugen dann:

d_2: 3,2 ccm mit 0,1800 % Blutalkohole,
d_3: 4,0 „ „ 0,02125 % Oxycholesterin.

Mithin Oxycholesterin: 11,8 %.

Die Proportionalität der Spektra

zu dem Oxycholesteringehalt der Lösungen wurde wie folgt geprüft:

0,18 %ige Lösung von Oxycholesterin in Chloroform wurde mit dem gleichen Volumen Chloroform verdünnt und diese wiederum in derselben Weise verdünnt, so daß folgende Lösungen entstanden:

Lösung A mit 0,180 % Oxycholesterin
„ B „ 0,090 % „
„ C „ 0,045 % „

Die Lösungen B und C wurden in der obigen Weise behandelt und miteinander verglichen, wobei B 3,2 ccm Eisessig beanspruchte, um zur Spektralgleichheit mit C zu gelangen. Es entstanden so die Lösungen:

B_1: 6,45 ccm mit 0,0139 % Oxycholesterin und
C_1: 3,25 „ „ 0,0138 % „

demnach verbrauchte Lösung B bei dem doppelten Substanzgehalt auch fast ihr gleiches Volumen an Verdünnungsmittel, um zur gleichen Spektralintensität mit C_1 zu gelangen, und hatte auch dann, dem Verhältnis folgend, prozentual fast den gleichen Substanzgehalt. Ein analoges Resultat lieferte die Messung der Lösungen A und B, nachdem sie beide in gleicher Weise entsprechend mit Eisessig ausgeglichen worden waren.

So weit die Bestimmung des gesamten Oxycholesteringehaltes in durch Verseifung usw. aus den Fett- und Wachsgebilden der Organe isolierten unverseifbaren Substanzen (Alkohole usw.).

Ermittelungen des freien Oxycholesterins neben seinen Estern in Fetten.

Wie wiederholt an anderer Stelle dargetan[1]), geben die reinen Fettsäureester des Cholesterins sowie des Oxycholesterins weder die Liebermannsche Cholestolreaktion, noch die Essigschwefelsäure-Reaktion. Verseift man diese Ester, so tauchen naturgemäß die Reaktionen am Unverseifbaren mit aller Schärfe wieder auf. Auf dieser Erscheinung gründete ich vor einer Reihe von Jahren ein Verfahren zur Bestimmung des freien sowie des als Ester gebundenen Cholesterins in Fetten durch spektrometrische Messungen des Spektrums des zweiten (letzten) Stadiums der Cholestolreaktion der Fette vor bzw. ihres Unverseifbaren nach ihrer Verseifung mit dem gleichen Spektrum des reinen Cholesterins. Vermittels dieses Verfahrens war ich in der Lage, mit Herrn Professor Dr. G. P. Unna in einer Reihe von Hautfetten quantitativ festzustellen, wieviel Cholesterin darin im freien Zustande resp. wieviel davon an Fettsäuren gebunden enthalten ist. Die so entstandenen Daten sind dann auch mit meiner Zustimmung in meinem Namen veröffentlicht worden (siehe diese Zeitschr. **20**, 485 bis 487, 1909, sowie die tabellarische Zusammenstellung der genannten Daten, daselbst S. 499). Wie eingangs dieser Mitteilung angedeutet, wurde zur Kontrolle eines der untersuchten Hautfette, und zwar das Fett der Vernix caseosa, auf

[1]) Medizinische Klinik **1907**, Nr. 42; Monatshefte f. prakt. Dermatol. **45**, 390 und **457**, 1907; diese Zeitschr. **20**, 483 und 484, **1909**.

seinen Cholesteringehalt im Unnaschen Dermatologicum auch gewichtsanalytisch nachgeprüft. Spektrometrisch fand ich darin 16,20 % Gesamtcholesterin (im Unverseifbaren, nach der Verseifung) und 7,82 % freies Cholesterin (vor der Verseifung); beide Zahlen auf das Gesamtfett bezogen. Die gewichtsanalytische Nachprüfung bestätigte auch diesen Befund durch eine „sehr befriedigende Übereinstimmung“ mit meinen spektrometrischen Werten (s. diese Zeitschr. **25**, 426, 1910). Die Differenz der beiden Zahlen (8,38 %) gibt die als Fettsäureester im genannten Fette enthaltene Menge des Cholesterins an.

Die Bestimmungen des Oxycholesterins in den Hautfetten mußte nach dem damaligen Stande meiner Erfahrungen nur schätzungsweise in der obengenannten Tabelle aufgeführt werden, da die Essigschwefelsäure-Reaktion an sich aus den oben angeführten Gründen für spektrometrische Vergleichsbestimmungen wenig geeignet ist. Erst nachdem es mir gelungen war, die höchste Entwicklungsstufe der Reaktion an jeder beliebigen Phase derselben künstlich (mit Eisenchloridlösung) hervorzurufen und die unfehlbare Beständigkeit dieser Erscheinung festzustellen, konnte ich daran gehen, — wie die Cholestolreaktion für Cholesterin — auch die Essigschwefelsäure-Reaktion für Oxycholesterin-Bestimmungen zu benutzen, und zwar, wie oben schon hervorgehoben wurde, unter wesentlich günstigeren Bedingungen.

Zwei Beispiele (und zwar am Blutfett und am Wollfett zur Bestimmung auch des freien Oxycholesterins in den Fetten neben dessen Estern vor ihrer Verseifung, sowie des gesamten Oxykörpers nach der Verseifung, mögen hier ihren Platz finden:

Das rohe Rinderblutfett, dessen unverseifbarer Anteil (Alkohole) zu den oben geschilderten Bestimmungen verwendet wurde, diente auch hier als Versuchsobjekt. Bis auf seine wesentlich festere Konsistenz, größere Zähigkeit und höheren Gehalt an Alkoholen hatte es die in der zweiten Mitteilung[1]) beschriebene Beschaffenheit und Aussehen. Erhalten wurde diese qualitativ etwas verschiedene Fettmasse aus dem Trocken-

[1]) Siehe Zeitschr. f. physiol. Chem. **53**, 140ff., 1907.

blute mit verschiedenen Extraktionsmitteln, wie Äther, Chloroform und Benzin-Alkohol, von denen das letztere Mittel sich am besten bewährt hat. Das Fett hatte die Säurezahl 13,0, enthielt also 6,5% freie Fettsäure[1]) (auf Ölsäure berechnet). Wie das in der zweiten Mitteilung benutzte Rohfett zeigte auch dieses Blutfett schon im rohen Zustande eine intensive Cholestolreaktion und eine ebenso starke Essigschwefelsäure-Reaktion. Es war also von vornherein sicher, daß erhebliche Mengen von Cholesterin und Oxycholesterin darin im freien Zustande enthalten sein müßten. Durch Verseifung einer Probe wurde das N-freie und gut gereinigte Unverseifbare zu 40% vom Rohfett gefunden. (3,0 g Fett gaben 1,20 g Alkohole.) Die Tatsache, daß die Fettsäureester des Oxycholesterins die für dieses so charakteristische Essigschwefelsäure-Reaktion nicht geben, wurde von mir ursprünglich bei dieser Reaktion ohne Anwendung von Chloroform konstatiert. Erst in neuerer Zeit pflege ich mich dabei des letzteren zu bedienen, weil es ein ausgezeichnetes Mittel abgibt, die betreffenden Substanzen in der Kälte zu lösen und stets klare Lösungen bei der Reaktion zu liefern. Es stand also noch nicht fest, ob Chloroform bei den Estern keine Komplikation herbeiführt, die die Reaktion in positivem Sinne beeinflußt. Die nachfolgenden Analysen des rohen Blutfettes sind daher doppelt ausgeführt: das eine Mal unter Benutzung von Chloroform und das andere Mal in Abwesenheit desselben:

Versuch E.

(Blutfett.)

Lösung e in Chloroform mit 1,335% rohen Blutfettes; klare Lösung,
" e_1 " " " 0,085% Oxycholesterin.

Die Ausführung der Essigschwefelsäure-Reaktion geschah wie oben beschrieben. Zur Spektralgleichheit erforderte Lösung e_1 2,3 ccm Eisessig. Es entstanden dabei die folgenden Reaktionsgemische:

e_2: 3,2 ccm mit 0,4170% Blutfettsubstanz,
e_3: 5,5 " " 0,01545% Oxycholesterin.

Demnach enthält das Rohfett an der Reaktion beteiligtes (freies) Oxycholesterin: 3,7%.

---

[1]) Diese relativ kleine Menge freier Fettsäure beeinflußte die Spektralanalyse in nicht merklicher Weise. Bei größerem Säuregehalt muß jedoch die freie Fettsäure in üblicher Weise vorher beseitigt werden. (Siehe Zeitschr. f. physiol. Chem. 50, 178ff., 1907.

Versuch F.

0,1825 g des rohen Blutfettes wurden in wenig Eisessig heiß gelöst. Die Lösung war fast klar. Nach dem Erkalten schieden sich in kleiner Menge braune Flocken aus[1]). Die Lösung wurde durch ein kleines Filter in einen Meßzylinder von 10 ccm Inhalt hineinfiltriert und das völlig klare Filtrat auf 10 ccm aufgefüllt. Mit diesem Filtrat wurde die Spektralmessung seiner Essigschwefelsäure-Reaktion in der beschriebenen Weise vorgenommen.

Es wurden verglichen:

Lösung f in Eisessig mit 1,325 % rohen Blutfettes
mit " f_1 " " " 0,085 % Oxycholesterin.

Nach der Herstellung der Farbreaktion und der Verdünnung von e_1 mit 2,2 ccm Eisessig (Spektralgleichheit) in der oben beschriebenen Weise entstanden:

Lösung f_2: 3,2 ccm mit 0,4141 % Blutfettsubstanz; klare Lösung,
" f_3: 5,4 " " 0,01574 % Oxycholesterin.

Mithin Oxycholesterin im Rohfett: 3,8 %.

Also fast genau wie bei Versuch E mit der Chloroform-Grundlösung.

Da nun die aus diesem Rohfett isolierten, 40 % vom Rohfett betragenden Alkohole, wie oben dargetan, im Durchschnitt 12,9 % Oxycholesterin ergaben, sind hier, demnach berechnet, nur 9,2 % davon ermittelt worden; es müssen also 3,7 %, d. h. rund ein Drittel des gesamten Oxycholesterins im **Blutfett** als Ester gebunden enthalten sein.

Um das Verfahren gerade nach dieser Richtung hin noch mehr zu charakterisieren, wurde das freie, sowie das an Fettsäureestern gebundene Oxycholesterin in einem neutralen Handelswollfett (Adeps lanae) spektrometrisch quantitativ bestimmt.

Das Wollfettpräparat wurde durch Hydrolyse in seine Bestandteile zerlegt und ergab dabei 55 % Unverseifbares (Wollfettalkohole).

Versuch G.
(Wollfettalkohole.)

Lösung g in Chloroform mit 0,589 % Alkohols,
" g_1 " " " 0,085 % Oxycholesterin.

Ausführung der Essigschwefelsäure-Eisenchlorid-Reaktion wie bei den Blutfettalkoholen.

Zur Spektralgleichheit mit Lösung g erforderte Lösung g_1 4,0 ccm Eisessig. Es entstanden nun die Lösungen:

g_2: 3,2 ccm mit 0,184 % Wollfettalkohole und
g_3: 7,2 " " 0,0118 % Oxycholesterin.

Danach erhalten die Wollfettalkohole 6,4 % Oxycholesterin.

---

[1]) Teilweise Abscheidung von Estern, die erst nach der Verseifung die Reaktion beider Cholesterinstoffe gaben.

Versuch H.

(Wollfett, Adeps lanae.)

Lösung h in Chloroform mit 1,30 % neutralen Wollfett,
" h_1 " " " 0,09 % Oxycholesterin.

Farbreaktion wie oben. Hierdurch sowie durch Verdünnung von h_1 bis zur Ausgleichung der Spektralintensitäten mit 10 ccm Eisessig entstanden:

Lösung h_2: 3,2 ccm mit 0,4063 % neutralen Wollfettes,
" h_3: 13,2 " " 0,0068 % Oxycholesterin.

Mithin enthält das neutrale Wollfett 1,67 % freies Oxycholesterin.

Da dieser geringe Oxycholesteringehalt des Objektes bei einer 1,3 %igen Lösung erhebliche Mengen Verdünnungsmittel für die Testlösung beanspruchte, so wurde der Versuch mit nahezu der 3fachen Menge Wollfett wiederholt:

Versuch J.

(Wollfett, Adeps lanae.)

Lösung i mit 3,29 % Wollfett in Chloroform,
" i_1 " 0,090 % Oxycholesterin in Chloroform.

Herstellung der Farbreaktion wie oben.

Zur Verdünnung von i_1 bis zur Spektralgleichheit wurden 2,0 ccm Eisessig verwendet. Es ergaben sich:

Lösung i_2: 3,2 ccm mit 1,028 % Wollfett und
" i_3: 5,2 " " 0,0173 % Oxycholesterin.

Mithin: freies Oxycholesterin im Wollfett 1,67 %.

Diese genaue Übereinstimmung der beiden Ermittelungen H und J unter total verschiedenen Bedingungen dürfte wohl als eine fernere gute Bestätigung sowohl der Proportionalität der Spektralintensität zu dem entsprechenden Oxycholesteringehalt der Lösungen, als auch der Zuverlässigkeit der Ermittlung des freien Oxycholesterins neben seinen Estern angesprochen werden.

Da nun Versuch G den Gesamtgehalt an Oxycholesterin in dem betreffenden Wollfettpräparat zu 6,4 % vom Unverseifbaren ergeben hat und dieses 55 % vom Wollfett betrug, so müssen von dem im Wollfett tatsächlich enthaltenen 3,52 % Gesamtoxycholesterin: 1,85 %, also über die Hälfte, als Fettsäureester darin gebunden sein.

In analoger Weise wie im Blutfett und im Wollfett lassen sich auch in anderen tierischen Organen und Geweben die Fettsäureester des Cholesterins, speziell aber die des Oxycholesterins sowie diese freien Alkohole neben ihren Estern ermitteln. Die diesbezüglichen Befunde sollen in einer der nächsten Mitteilungen erörtert werden. Hier mögen jedoch die vorläufigen Ermittlungen im Ochsenhirn, Eidotter und Lecithin kurz angeführt werden. Danach enthält das Hirn fast das gesamte

Cholesterin in freiem Zustande, zum mindesten aber nicht im Zustande von Fettsäureestern. Dagegen ergaben die bisherigen Versuche, daß das gesamte Oxycholesterin im Ochsenhirn nicht frei, sondern an Fettsäuren gebunden enthalten ist. Bei wiederholten Versuchen konnten daher aus der frischen Hirnmasse durch 3maliges Ausziehen mit Alkohol bei gewöhnlicher Temperatur und 1maliges Umkrystallisieren des Extraktrückstandes aus Methylalkohol 11 bis 12% des Trockenhirns an fast reinem Cholesterin gewonnen wurden. Das methylalkoholische Filtrat hinterließ einen kleinen Rückstand, der in Acetanhydrid sowie im Eisessig sich klar löste und eine nur geringe Cholestolreaktion und gar keine Oxycholesterinreaktion mit Essigschwefelsäure gab. Erst nach der Verseifung lieferte das Unverseifbare ein Gemisch von Cholesterin und Oxycholesterin, die nunmehr die entsprechenden Reaktionen mit großer Intensität ergaben. Mithin waren diese Anteile beider Cholesterinstoffe vor der Verseifung an Fettsäuren gebunden. Neben den oben erwähnten 11 bis 12% freien Cholesterins wurden im Ochsenhirn nur 2% an Fettsäure gebundenes Cholesterin gefunden. Die Cholesterinester belaufen sich also auf ca. 4% des Trockenhirns.

Das **Eieröl** ergab 5,5% Rohcholesterin, etwa $^1/_5$ davon entfällt auf Oxycholesterin, das hier gleichfalls als Ester enthalten ist.

Das **Lecithin** des Handels, von E. Merck bezogen, reagierte weder auf Cholesterin noch auf Oxycholesterin. Kocht man es jedoch mit $^1/_2$-normal alkoholischer Kalilauge, so erhält man durch Ausäthern des Saponifikats 2 bis 2,5% eines Rohcholesterins, das erhebliche Mengen Oxycholesterin enthält. Auch hier sind also diese Cholesterinstoffe als Ester und nicht in freiem Zustande enthalten.

Zum Schluß sei noch erwähnt, daß auch die Rinderniere und wahrscheinlich auch andere Drüsenorgane (mit Ausnahme der Leber[1]) erhebliche Mengen Oxycholesterin als Fettsäureester enthalten.

---

[1]) Vgl. Zeitschr. f. physiol. Chem. 62, 227, 1909: Daß die Leber das ihr vom Blute zugeführte Oxycholesterin im lebenden Organismus tatsächlich weiter verarbeitet, hat sich seither durch die negativen Oxycholesterinreaktionen am Unverseifbaren des Leberfettes bei den weiteren

2. Spektrometrie des Oxycholesterins durch Schichtmessungen.

Der stichhaltigste Einwand, den man gegen das im vorigen Abschnitt beschriebene Verfahren machen könnte, ist wohl der, daß durch die Verdünnung der einen der Lösungen die fortschreitende Reaktion entsprechend gehemmt werden, während sie in der anderen konzentrierteren Lösung einen rascheren Fortgang nehmen könnte. Indes erscheint mir dieser Einwand nach den vorliegenden langjährigen Erfahrungen unbegründet. Zweifellos ändern sich mit der Zeit Farbe und Spektrum dieser Reaktion, bis sie endlich beide gänzlich verblassen. Allein dieser Vorgang hält, wie man sich vor dem Spektroskop durch Stunden, ja durch Tage hindurch leicht überzeugen kann, in beiden Lösungen durchaus gleichen Schritt. Sodann darf nicht außer acht gelassen werden, daß es sich hier um eine relativ recht stabile und prägnante optische Erscheinung handelt. Selbst in mäßigem, zerstreuten Tageslicht pflegen Farbe und Spektrum nur sehr langsam zu verblassen, so daß man unter den oben geschilderten Reaktionsbedingungen selbst nach 48 Stunden den Streifen „*C — d*" mit Sicherheit wahrnehmen kann, und zwar ist er auch dann in beiden Gläsern noch von gleicher Intensität. Dabei wird ja die Messung der Spektren zur Zeit ihrer höchsten Entwicklung vorgenommen und dauert nur wenige Minuten, ein Zeitabschnitt, der die Erscheinung wohl als eine relativ „konstante" betrachten lassen darf.

Ein bei der Beurteilung und Handhabung des Verfahrens mehr zu beachtendes Moment ist die Manipulation der Verdünnung der einen der Lösungen. Um diese zu homogenisieren, muß sie bei jedem neuen Zusatz von Lösungsmitteln durchgeschüttelt werden. Lassen sich dabei bei einiger Vorsicht

---

Untersuchungen wiederholt bestätigt. Interessant ist, daß auch die postmortale Leber das ihr in geeigneter Form und Menge künstlich einverleibte Oxycholesterin verarbeitet. Auch die mir von befreundeter Seite zur Verfügung gestellten unverseifbaren Anteile des Leberfettes, wie sogar des Blutfettes einer künstlich durchbluteten Hundeleber gaben (in beiden Substanzen) keine Oxycholesterin-Reaktion. Die Leber hat das Oxycholesterin dem Blute also entzogen und verarbeitet. Quantitative Untersuchungen über die dabei auftretenden eigenartigen Verhältnisse und Neubildungen sind im Gange und werden hoffentlich auch über dieses Rätsel Aufklärungen bringen.

mechanische Verluste vermeiden, so sind Verdunstungen kaum zu verhindern. Außerdem kommt die Lösung häufig mit neuen Luftmengen in Berührung, die bei der Empfindlichkeit des Oxycholesterins gerade in Eisessiglösung Vorgänge herbeizuführen vermag, die die Farbe und das Spektrum ungünstig beeinflussen könnten. Dazu kommt noch der Umstand, daß diese Manipulationen nur mit einer der Lösungen vorgenommen werden, während die andere Lösung in völliger Ruhe bleibt. Zeitraubend sind auch die durch häufiges Herausnehmen der zu verdünnenden Lösung notwendig werdenden neuen Einstellungen der Gläser und der zu vergleichenden Spektra. Wie aus den oben angeführten Daten hervorgehen dürfte, schließen zwar alle diese Momente, namentlich da, wo der Oxycholesteringehalt in den beiden Lösungen nicht allzuviel differiert, keine wesentlichen Fehlerquellen in sich; immerhin ist es zu begrüßen, wenn eine andere physikalisch-optische Gesetzmäßigkeit farbiger Lösungen es möglich macht, die lästige Manipulation der Verdünnungen zu umgehen.

Bekanntlich sind bei durchsichtig farbigen Körpern bei einem und demselben Gehalt an färbender Substanz die Farbintensitäten umgekehrt proportional der Stärke der farbigen Schicht. Dies ist aber auch bei den Absorptionsspektren farbiger Körper der Fall. In unserem Falle brauchte zum Beispiel die grüne Lösung der Essigschwefelsäure-Eisenchlorid-Reaktion, die in zwei Zylinder von den Durchmessern 10 und 12,5 mm verteilt wurde, bei 2 ccm Lösung im weiteren Gefäße, 0,5 ccm Verdünnungsmittel, um in diesem Gefäß die Spektralintensität des schwächeren Zylinders zu erlangen. Bei zwei Lösungen vom gleichen Farbstoffgehalt, aber in verschiedenen Schichtstärken, muß also die Lösung in der stärkeren Schicht um ebensoviel verdünnt werden, um wie viel diese Schicht stärker ist als die zweite, um zur Spektralgleichheit in beiden Schichten zu gelangen. Im umgekehrten Falle: bei zwei Lösungen von verschiedenem Farbstoffgehalt, aber von derselben chemischen und optischen Beschaffenheit, wo bei gleichen Schichten naturgemäß die konzentrierte Lösung ein intensiveres Absorptionsspektrum zeigt, muß folgerichtig zur Ausgleichung der Spektralintensitäten in beiden Lösungen — die Schicht der konzentrierteren Lösung um ebensoviel verringert werden, um wie viel diese (konzen-

triertere) Lösung an der färbenden und spektralabsorbierenden Substanz reicher ist als die zweite (verdünntere) Lösung.

Ist also demnach, um auf unseren Gegenstand zu exemplifizieren, der Oxycholesteringehalt einer Lösung (X) unbekannt, so muß er sich, mit einer Testlösung von bekanntem Prozentgehalt an dieser Substanz (C) verglichen, aus den gegenseitig leicht zu messenden Schichtstärken (S) der Testlösung und (S_1) der zu untersuchenden Lösung, nach der Reduktion der konzentrierteren Schicht bis zu ihrer Spektralgleichheit mit der verdünnteren Lösung, durch eine einfache Proportionalgleichung ermitteln lassen. Es verhalten sich dann nämlich:

$$X : C = S : S_1$$

$$X = \frac{C \cdot S}{S_1}$$

Man erhält dann den gesuchten Oxycholesteringehalt der fraglichen Lösungen in Prozenten. Da nun der Gehalt der letzteren Lösung an der auf ihren Oxycholesteringehalt zu untersuchenden Substanz bekannt ist, so läßt sich auch die absolute Zahl für das Oxycholesterin der fraglichen Substanz aus dem ermittelten Prozentgehalt ihrer Lösung: $\frac{C \cdot S}{S_1}$, leicht berechnen.

Für diese spektrometrischen Messungen eignen sich vortrefflich die von der bekannten Firma Carl Zeiß in Jena konstruierten „Vergleichs-Spektroskope“ nebst ihren Absorptionsgefäßen, die in den hier wiedergegebenen drei Zeichnungen veranschaulicht sind.

Fig. 1 ($^2/_3$ wirkl. Größe) stellt den vertikalen Längsschnitt durch das eigentliche Vergleichsspektroskop dar.

Fig. 2 ($^1/_2$ wirkl. Größe) ist das komplette Instrument, während Fig. 3 (wirkl. Größe) das Absorptionsgefäß darstellt.

Die in Fig. 1 veranschaulichte Einrichtung des eigentlichen Spektroskopes ist die des Zeißschen „Mikrospektralokulares“ nach Abbe. Man beobachtet durch die spaltförmige Öffnung C (s. Fig. 1 und 2). Durch Drehen an dem geriffelten Ringe B stellt man die Okularlinse O (Fig. 1) auf größte Deutlichkeit der Fraunhoferschen Linien des von dem Himmel ausgehenden Lichtes oder der Spektrallinien leuchtender Dämpfe ein (Natriumflamme, Quecksilberbogenlampe, Geißlersche Röhre). Die mit einer Teilung und Index (in den Figuren nicht ersichtlich) versehene Schraube A regelt die Spaltbreite für beide Spektren absolut gleichmäßig. Um der Wellenlängenskala die richtige Lage zum Spektrum

zu geben, löst man die auf der Schraube *E* sitzende Gegenmutter und stellt dann bei engem Spalt mit Hilfe der Schraube *E* (auf der Zeichnung nicht sichtbar) eine Linie bekannter Wellenlänge (Natriumflamme, λ_D — 589 $\mu\mu$) auf den entsprechenden Teilstrich der Skala; schließlich zieht man zur sicheren Erhaltung der Einstellung die Gegenmutter wieder fest an, wobei man mit der anderen Hand die Schraube *E* festhält.

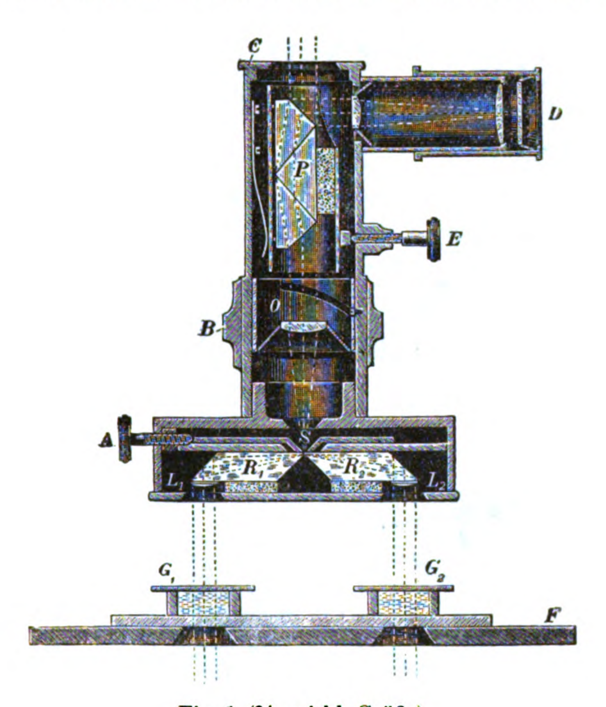


Fig. 1 ($^2/_3$ wirkl. Größe).

Die zu vergleichenden Objekte kommen nebeneinander auf den horizontalen Tisch *F* über die von unten durch die beiden Spiegel beleuchteten Öffnungen. Die Überleitung der beiden Strahlenbündel auf den Spektroskopspalt *S* erfolgt, wie Fig. 1 zeigt, durch die beiden Reflexionsprismen R_1 und R_2. Der Strahlengang im Spektroskop ist somit für beide Spektren vollkommen gleichartig.

Die beiden Prismen sind mit aufgekitteten Linsen (L_1 und L_2: Fig. 1) versehen, deren Brennweite, im Glase gemessen, gleich ist dem Abstande der Linse von dem Spalt. Hierdurch wird erreicht, daß in das Auge des Beobachters nur solche Strahlen gelangen, die das von planparallelen Flächen begrenzte Objekt als in sich parallel gerichtete Strahlenbündel senkrecht oder angenähert senkrecht durchdrungen haben.

Das in Fig. 2 dargestellte Vergleichsspektroskop für Laboratoriumszwecke ist für die Vergleichung zweier Spektren eingerichtet. Es

ist auf Anregung von Quincke konstruiert und in den medizinischen, chemischen und physikalischen Laboratorien in Gebrauch.

Das Licht wird von den Spiegeln nach oben geworfen und tritt durch die Blendöffnungen am Tische *F* und durch die auf diesem liegenden Objekte in das eigentliche Spektroskop. Das Auge blickt durch die Öffnung *C* senkrecht nach unten. Der Spiegel rechts von *D* dient

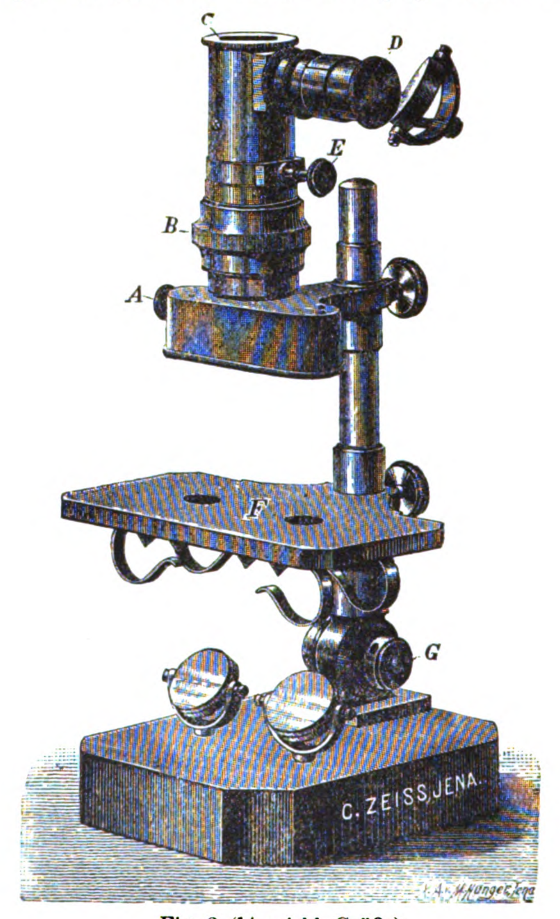


Fig. 2 ($^1/_2$ wirkl. Größe).

zur Beleuchtung der Wellenlängenskala, die in dem kurzen wagerechten Rohre untergebracht ist.

Für unsere Untersuchungen ist das Absorptionsgefäß (Fig. 3) mit veränderlicher Stärke der Flüssigkeitsschicht bestimmt. Dieses Instrument setzt den Benutzer in den Stand, die Stärke der wirksamen Schicht während der Beobachtung zwischen 0 und 20 mm jederzeit bis auf $^1/_{20}$ mm genau meßbar zu verändern. Es besteht aus den vier aus-

einanderschraubbaren Teilen: *A*, *B*, *C* und *R*. Die Flüssigkeit kommt in einen Glaszylinder *R*, dessen Boden eine Glasplatte (P_2) bildet. *R* kann aus *A* zum Reinigen herausgenommen werden. Der mit *C* verbundene massive Eintauchzylinder begrenzt die wirksame Schicht nach oben. Er besteht aus Glas und ist oben und unten planparallel geschliffen. Der Eintauchzylinder ist zur Vermeidung von Reflexen gerauht.

Um das Gefäß zu füllen, wird der mit einem Luftloch *L* versehene Deckel *C* von *B* abgeschraubt, *R* mit der nötigen Menge Lösung gefüllt und *C* wieder aufgeschraubt.

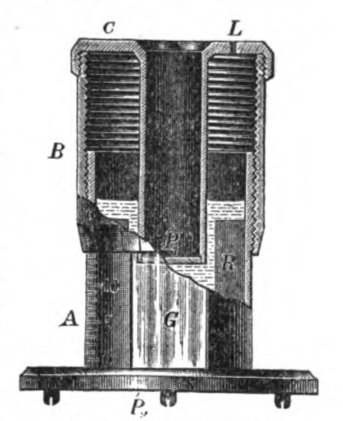


Fig. 3 (wirkl. Größe).

Durch Drehen am Deckel *C* taucht man den Eintauchzylinder P_1 in die Flüssigkeit ein, eine Umdrehung senkt seine Basis genau um 1 mm. Die auf *A* angebrachte Millimeterteilung und die Trommelteilung auf *B* zeigen die Dicke der wirksamen Schicht bis auf $\pm$ 0,05 mm genau an. Durch die beiden Fenster (*G*) kann man die absorbierende Schicht sehen.

Wird der Abstand der beiden Flächen P_1 und P_2 vergrößert, so fließt die Flüssigkeit aus dem oberen Teile von *A* sofort wieder nach und vergrößert die Schicht zwischen den beiden Flächen. Die Stärke dieser wirksamen Schicht kann dann an den genannten Skalen abgelesen werden. Die in die Bodenplatte von *A* eingeschraubten Füßchen passen in je drei Einsenkungen der Tischplatte *F* (in Fig. 2 nicht zu sehen) genau hinein und halten beim Drehen des Deckels das Gefäß fest.

Nach diesem Verfahren fallen alle oben geäußerten Mängel und Befürchtungen weg. Beide übereinanderliegenden Vergleichsspektra sind vollständig gleich in ihrer Lichtstärke und geben infolgedessen völlig gleiche Absorptionsspektra. Man kann daher durch Heben oder Senken des Tauchzylinders im Absorptionsgefäß die absolute Spektralgleichheit in beiden Lösungen herstellen. Durch den Wegfall der Verdünnung fallen auch alle damit verbundenen Übelstände und Bedenklichkeiten weg. Die Leichtigkeit, Sicherheit und Genauigkeit der Schichtmessungen durch die Präzisionsschraube und die beiden Skalen verbürgen hier die denkbar sichersten Werte.

Wie aus den Fig. 1 und 2 hervorgeht, gehören zu diesen Messungen zwei gleiche Absorptionsgefäße (Fig. 3). Je 3 ccm der Testsubstanzlösung resp. der Lösung der zu untersuchenden Substanz, beide von bekanntem Substanzgehalt, werden in je ein Absorptionsgefäß gebracht und auf dem Objekttisch eingestellt. Je nach der gewünschten Konzentration

wird zunächst die Testlösung vermittels des Tauchzylinders und seiner Schraube auf einen klaren und scharf begrenzten Absorptionsstreifen eingestellt. Bei einer 0,05 bis 0,10%igen Oxycholesterinlösung ist dies bei einer Schicht von etwa 2 bis 3 mm Stärke der Fall. Hierauf stellt man beide übereinanderliegenden Absorptionsstreifen durch Heben oder Senken des Tauchzylinders im zweiten, die zu untersuchende Lösung enthaltenden Gefäße so ein, daß beide gut ausgeprägten Streifen in einen völlig homogenen Streifen zusammenfallen und liest dann an den Skalen der beiden Gefäße die Schichtstärken ab. Beträgt zum Beispiel die Schichtstärke der Testlösung (bei einem Substanzgehalt von ca. 0,10% Oxycholesterin) etwa 2 mm und die Schichtstärke der zweiten fraglichen Lösung 15 mm, so verhalten sich nach der umgekehrten Proportion zwischen Schichtstärke und Substanzgehalt:

$$0,10 : x = 15 : 2.$$

Dies ergibt für den gesuchten Oxycholesteringehalt: $x = 0,0133$% der fraglichen Lösung. Enthält nun diese Lösung etwa 0,1% der zu untersuchenden Substanz, so enthält diese, als Trockensubstanz gedacht: 13,3% Oxycholesterin. Handelt es sich um eine an Oxycholesterin ärmere Substanz, so braucht nur eine größere Menge davon in Arbeit genommen zu werden. Bei einer 1%igen Lösung erhält man nach jener Gleichung 1,33% Oxycholesterin von der angewendeten Substanz; und bei einer 2%igen Lösung sogar nur 0,66% Oxycholesterin.

Daß die Auffindung so kleiner Mengen dieses Körpers sogar quantitativ noch gut möglich ist, folgt schon aus der recht hohen Empfindlichkeit seiner Essigschwefelsäure-Eisenchlorid-Reaktion. Diese beträgt, wie bereits angedeutet, bei 18 mm Schichtstärke durchschnittlich 1 : 33000; man kann also in einer Lösung von nur 0,003% den Spektralstreifen zwischen *C* und *d* im Rot des Spektrums noch deutlich wahrnehmen, während der in unserem Beispiel angenommene Oxycholesteringehalt der zu prüfenden Lösung (unter Berücksichtigung der etwas schwächeren Schicht von nur 15 mm) über das dreifache (0,0133) beträgt. Außerdem steht ja nichts im Wege, die Konzentration der Lösung der zu prüfenden Substanz auf etwa 2,5% oder gar, wie es in Versuch J — (siehe oben) — geschehen, auf 3,3% zu erhöhen, oder auch die Schichtstärke dieser Lösung zu vergrößern[1]): In beiden Fällen ließen sich sogar noch kleinere Bruchteile eines Prozentes von

[1]) Vorrätig hält die Firma Carl Zeiß, Jena, die Absorptionsgefäße mit der Höhe von 18 mm, ist aber bereit, auf Wunsch auch wesentlich höhere Gefäße zu verfertigen, soweit es der Raum zwischen Objekttisch und Spektroskop eben noch zuläßt.

Oxycholesterin ermitteln. Aber auch die Konzentration der Testlösung, sowie ihre Schichtstärke lassen sich nach Belieben und Bedarf variieren.

3. Spektrometrie durch Minimalabsorption.

Wie oben wiederholt erwähnt, beträgt die Empfindlichkeit der Essigschwefelsäure-Eisenchlorid-Reaktion auf Oxycholesterin 1:33000, so daß eine 0,0033%ige Lösung dieses Körpers durch eine 18 mm starke Schicht und bei einer Lichtquelle von 100 bis 110 HK, durch das Spektroskop betrachtet, den entsprechenden Spektralstreifen im Rot noch deutlich und zweifelsfrei wahrnehmen läßt. Naturgemäß muß dabei auch die Spaltweite des Spektroskops berücksichtigt werden. Bei den wiederholten Prüfungen dieser Spektralminimalabsorption ist bei dem üblichen, bekannten „Taschen-Spektroskop" mit gerader Durchsicht der möglichst engste Spalt, bei dem die nächste leiseste weitere Bewegung des Spaltregulators das Spektrum zum Verschwinden bringt, als Maß für die Grenze der Sichtbarkeit des Absorptionsstreifens angenommen worden. Hinsichtlich des Streifens selbst ist derjenige Punkt als Minimum angenommen worden, bei dem er dem Auge eben noch als schwache durchsichtige Linie erscheint, die durch die nächsten geringfügigen Verdünnungen mit Eisessig zum Verschwinden aus dem roten Spektralfelde gebracht werden kann[1]). Freilich beruht dies auf einer mehr oder minder subjektiven Empfindung. Andererseits ist jedoch zu erwägen, daß die Wahrnehmungsfähigkeit für Schattenerscheinungen (und Spektralabsorptionen sind ja nichts anderes) sehr wesentlich allgemeiner sein muß als die für Lichterscheinungen, so daß selbst ein für manche Lichtgattungen weniger empfindliches Auge das Fehlen oder auch das teilweise Fehlen einer Lichtgattung, in unserem Falle also den Schatten im Rot, wohl ebenso erfassen dürfte, wie ein für Lichterscheinungen empfindlicheres Sehvermögen. Dies gilt erst recht gegen einen etwaigen Einwand der Subjektivität bei den oben geschilderten eigentlichen spektrometrischen Messungen, wo man es mit sehr ausgeprägten, tief-

[1]) Bei dem oben beschriebenen Zeißschen Vergleichsspektroskop läßt sich dieser Punkt der Spaltöffnung durch die Skala der Spaltschraube ein für allemal sogar zahlenmäßig fixieren.

dunklen und gut begrenzten Absorptionen zu tun hat. Eine okulare Sicherheit gehört freilich dazu, diese ist aber nicht größer als die zum Beispiel beim Halbschatten-Polarisationsapparat gleichfalls erforderliche und ist durch geringe Übung leicht zu erlangen. Aber so approximativ dieses Merkmal für quantitative Zwecke auch sein mag, so darf es wohl nicht unterschätzt werden, da es neben den anderen oben erörterten, wesentlich sichereren Hilfsmitteln, mitunter recht willkommene Dienste zu leisten vermag und wenn es auch nur als Kontrolle, Vorprüfung oder, bei geringeren Mengen Substanz, als Orientierungsmittel dienen kann.

Der Vollständigkeit halber mögen hier zwei Kontrollwerte angeführt werden, die ich mit den für die obigen spektrometrischen Bestimmungen verwendeten Substanzen vermittels ihrer Minimalspektra erhalten habe.

1. Blutfett (freies Oxycholesterin).

1 ccm einer 1,325%igen Lösung des Fettes in Chloroform wurde mit 3 ccm Eisessig verdünnt, mit 8 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure[1]) und nach 10 Minuten mit 2 Tropfen 5%iger Eisenchloridlösung (in Eisessig) vermischt und auf 5 ccm aufgefüllt, so daß die grüne Lösung 0,265% des Fettes entsprach. Nun wurde 1 ccm davon nach und nach am Spektroskop unter den oben angegebenen Bedingungen mit Eisessig bis zum Minimalspektrum verdünnt. Es gab dann 3,5 ccm immer noch hellgrüner klarer Lösung, die also nunmehr 0,076% Fett enthielt. Die Reaktionsempfindlichkeit betrug demnach **1:1320**.

Da die Empfindlichkeit des Oxycholesterins wiederholt durchschnittlich 1:33000 gefunden wurde, so muß das vorliegende Blutfett 4,0% freien Oxycholesterins enthalten. (Nach der Proportion: $x:100 = 1{,}32:33$.)

Durch vergleichende spektrometrische Messungen wurden in demselben Blutfett 3,7% freien Oxycholesterins gefunden. (Vgl. obigen Versuch E, S. 384.)

2. Blutalkohole (Gesamtoxycholesterin).

1 ccm einer 0,575%igen Chloroformlösung der Alkohole gaben, wie oben unter 1. behandelt, 5 ccm grüner Reaktionslösung, entsprechend 0,115% Alkohole. 1 ccm davon verbrauchte bis zum Minimalspektrum

[1]) Da es sich bei diesen Prüfungen um die „absolute Intensität" der Spektralreaktion und nicht um den Vergleich derselben mit einem anderen Objekt handelt, so ist hier auf die Wasserfreiheit der Reagenzien, insbesondere der Schwefelsäure streng zu achten, da gerade diese Verunreinigung die Reaktionsintensität sehr zu beeinträchtigen pflegt.

3,9 ccm Eisessig, so daß die 4,9 ccm Lösung nunmehr 0,0234 % Substanzgehalt entsprachen = 0,234 pro mille; mithin: Empfindlichkeit = 1 : 4270. Hieraus ergibt sich der Gesamtoxycholesteringehalt zu 12,9 % der Blutalkohole.

Die obige vergleichende spektrometrische Messung gab für diese Alkohole im Durchschnitt 12,9 % Oxycholesterin. (Vgl. obige Versuche A, B und C, S. 380 u. 381.)

Bei erheblichem Oxycholesteringehalt lassen sich, wie ersichtlich, auch nach diesem Verfahren recht brauchbare Werte erzielen. Bei geringerem Prozentgehalt an diesem Körper (etwa unter 4 %) werden die Resultate naturgemäß unsicherer. Erhöht man den Prozentgehalt, so läßt sich auch hier das Verfahren mit Vorteil verwenden. In diesem Falle kocht man die zu untersuchende Substanz mit 90 bis 95 %igem Methylalkohol, läßt die Lösung kalt stehen (bis zur völligen Klärung), filtriert sie und dampft das klare Filtrat ein. Der trockene Rückstand wird mit Chloroform aufgenommen und diese Lösung als Grundlösung für die Essigschwefelsäure-Reaktion in obigem Sinne verwendet.

Diese Beispiele mögen die oben ausgesprochene Anschauung über den relativen Wert des Minimalspektrums sowie über die Proportionalität der Reaktion überhaupt in entsprechendem Grade rechtfertigen.

II.

Herstellung des „Oxycholesterins“ (Testsubstanz).

Die Eigenschaften dieses ersten neutralen Oxydationsproduktes des Cholesterins legen schier unüberwindliche Schwierigkeiten in den Weg zur Aufklärung seiner eigentlichen chemischen Zusammensetzung. Es mußten daher bis jetzt zahlreiche Versuche, sich eine überzeugende Anschauung über die Individualität dieses physiologisch und biologisch interessanten Stoffes zu verschaffen, scheitern. Seine harzartige Beschaffenheit verhindert es, beim Erhitzen eine scharfe Schmelzbarkeit an ihm wahrzunehmen; sein amorpher Zustand läßt nicht die mindeste Charakterisierung seiner Form erkennen. Er löst sich leicht in allen Lösungsmitteln — außer Wasser — in fast allen Verhältnissen und scheidet sich beim Verdunsten der Lösungen in durchsichtigen bernsteinartigen Tropfen ab, die beim Eintrocknen nicht die mindeste Neigung zur Krystallisation zeigen, sondern amorph und harzartig bleiben. Seine Empfindlichkeit gegen selbst gelinde Einflüsse von Reagenzien lassen auch aus seinen dabei entstehenden Derivaten keinerlei sichere Rückschlüsse auf seine eigene

Natur zu. Wie aus dem ersten Teile dieser Arbeit und aus meinen früheren Arbeiten über die Zusammensetzung des Wollfettes hervorgeht[1]), existieren auch zweifellos Fettsäureester dieses Körpers in der Natur; es ist mir aber bislang nicht gelungen, sie künstlich rein herzustellen, da das Oxycholesterin sich beim Erhitzen zu verändern scheint und dabei gemischte Ester seiner eigenen säureartigen Neubildungen und der anwesenden Fettsäuren liefert, Verbindungen, deren Trennung und Reinigung wiederum mit großen Schwierigkeiten verbunden sind. Mit noch größeren Schwierigkeiten verbunden sind die Trennungen seiner Ester aus den natürlichen Fett- und Wachsgebilden von den Estern der ihn stets begleitenden anderen alkoholartigen Verbindungen, die mutmaßlich weitere Oxydate des Cholesterins und der Ölsäure sind und jene Eigenschaften mit dem „Oxycholesterin" teilen.

Die letztere Bezeichnung ist nebenbei bis jetzt nur der Kürze wegen gebraucht worden; allerdings auch auf Grund seiner alkoholartigen Beschaffenheit, sowie einer aus ihm erhaltenen Dicarbonsäure[2]).

Zum Glück besitzen wir eine sehr charakteristische Reaktion, die unter allen Cholesterinstoffen nur dem sogenannten Oxycholesterin allein eigen ist und der wir auch seine Auffindung unter den natürlichen, jetzt so wichtig gewordenen Lipoidstoffen der tierischen Organe und Gewebe verdanken. Es ist dies die wiederholt beschriebene Farb- und Spektralreaktion dieses Körpers in Eisessiglösung mit konzentrierter Schwefelsäure resp. mit darauf folgender Eisenchloridlösung. Diese Reaktion ist es, an die ich mich bis jetzt halten konnte und die allein mich bei meinen diesbezüglichen Untersuchungen leitete. Ihr ganzes Wesen, ihre geringe Abhängigkeit vom Milieu, Temperaturänderungen und den Verhältnissen der Reagenzien sowie die Proportionalität ihrer Intensität zum Substanzgehalt fordern geradezu auf, sie als Konstante praktisch zu verwerten. Ich konnte daher auch sehr bald durch sie die erheblichen Differenzen zwischen dem Oxycholesteringehalt der verschiedenen Organe und Gewebe im normalen und pathologischen Zustande erkennen und sogar die relativen Werte

[1]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1895 bis 1899.

[2]) Vgl. Zeitschr. f. physiol. Chem. 50, 438, 1907.

der Verhältnisse zueinander fixieren. Allein — bei diesen Untersuchungen tauchte erst recht die unabweisbare Frage nach dem absoluten Gehalt an diesem rätselhaften Stoffe in jedem Einzelfalle auf. Diese Fundamentalfrage konnte aber nichts anderes bedeuten, als die Frage nach dem Wesen dieses Stoffes selbst, dessen adäquate Erkenntnis allein ermöglichen könnte, ihn als vergleichendes Objekt zu verwenden. Aus diesem Circulus vitiosus gab es endlich für mich nur einen Ausweg, und zwar wiederum — die gen. Reaktion selbst; da sie nämlich unfehlbar stets wohlcharakterisiert, vor allem aber proportional dem Substanzgehalt aufzutreten pflegt, so muß sie demgemäß von ganz bestimmtem Umfang sein, der sehr wohl unter Umständen geeignet sein könnte, als Konstante zur Erforschung der chemischen Individualität des fraglichen Körpers mit herangezogen zu werden. Denn schließlich sind die üblichen Merkmale, wie Schmelzpunkt, Krystallform, Drehungsvermögen und dergleichen doch auch nichts anderes, als rein physikalische Attribute bestimmter stofflicher Erscheinungsformen, die als Identifikationsnormen gelten; warum sollen es die nicht minder bestimmt wahrnehmbaren optischen Eigenschaften der Essigschwefelsäure-Reaktion für das Oxycholesterin nicht auch sein können? So wurde denn die Kapazität der Empfindlichkeit der in Rede stehenden Reaktion nach Ermittelung ihrer Grenze — in Ermangelung eines anderen — als Merkmal für die gesuchte Individualität des Oxycholesterins bei seiner künstlichen Herstellung und Isolierung ins Auge gefaßt.

Wie bereits am anderen Orte angedeutet[1]), habe ich den ursprünglichen Weg der Oxydation des Cholesterins mit Kaliumpermanganat verlassen, um mich den milder wirkenden Peroxyden zuzuwenden. Als geeignetes Mittel empfahl sich bald das Benzoylsuperoxyd. Es sind damit unter den verschiedensten Verhältnissen und Temperaturbedingungen etwa 20 Operationen ausgeführt worden, von denen die letzten 8 qualitativ konstante Erscheinungen zutage förderten und quantitativ gute Ausbeuten an Reaktionsprodukten lieferten. Es entstehen bei der Einwirkung des Peroxydes auf reines Cholesterin in Eisessiglösung zwei Hauptpunkte zu etwa gleichen Teilen und ein

[1]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 41, 252ff., 1908.

Nebenprodukt in geringeren Mengen. Die ersteren Hauptpunkte sind: 1. ein anscheinend einheitlicher Neutralstoff, das gesuchte Oxycholesterin darstellend und 2. ein Körper mit ausgesprochenen Säureeigenschaften, der mindestens zwei Carbonsäuren enthält. Diese Produkte 1 und 2 betragen in der Regel je 40 bis 50% vom Cholesterin, je nachdem das genannte Nebenprodukt in größerer oder geringerer Menge entsteht. Dieses Nebenprodukt ist gleichfalls ein Neutralstoff, der häufig mehr oder minder erhebliche Mengen unveränderten Cholesterins enthält.

Eine geeignete Ausführungsform der Oxydation des Cholesterins ist folgende:

2 g reines Cholesterin werden in 100 ccm Eisessig im geräumigen Erlenmeyerkolben gelöst und bei ca. 90° 2 g reinen gepulverten Benzoylsuperoxyds auf einmal in die Lösung eingetragen. Das Peroxyd löst sich darin schnell und ohne merkliche Reaktionserscheinungen. Bei aufmerksamer Beobachtung merkt man jedoch, daß sich die farblose Lösung beim vorsichtigen weiteren Erhitzen goldgelb färbt, aber nach kurzer Zeit wieder farblos wird. Die Lösung wird auf einem dünnen Drahtnetz zum heftigen Sieden schnell erhitzt und die Flamme weggezogen. Die dabei eintretende Reaktion ist recht mäßig und geht ohne weitere künstliche Erwärmung ruhig vor sich. Nachdem die Flüssigkeit sich vollständig beruhigt hat, versetzt man sie noch einmal schnell in heftiges Sieden und zieht wiederum die Flamme weg. Man läßt den Kolben auf dem heißen Drahtnetz so lange stehen, bis der Kolbeninhalt keine Blasen mehr wirft und die hellgelbe Lösung einen nur schwachen Stich ins Bräunliche erhalten hat. Der Kolben wird dann durch Schwenken unter einem kalten Wasserstrahl schnell abgekühlt und die kalte Lösung[1]) in ein Becherglas mit 200 ccm kalten destillierten Wassers unter Umrühren mit dem Glasstab in feinem Strahl eingetragen. Ist die Operation richtig geleitet, so scheidet sich das Reaktionsprodukt als hellgelbe, zähe, sehr klebrige und fadenziehende Masse aus, die

---

[1]) Nimmt man hier 1 ccm von der Lösung ab und prüft sie auf die Intensität ihrer Essigschwefelsäure-Reaktion, so findet man, daß sie in diesem Stadium etwa 1:12000 beträgt (unter den obenerwähnten optischen Bedingungen).

an der Oberfläche der milchartig trüben Flüssigkeit schwimmt. Durch rasches Hin- und Herschwingen des Glasstabes läßt sich fast die ganze darin noch suspendierte Substanz „ausbuttern" und an die Oberfläche befördern. Der darin verbleibende kleine Rest läßt sich nach einigen Stunden gut abfiltrieren, und — wenn es darauf ankommt — leicht gewinnen. Die schon ausgeschleuderte Hauptmenge der Masse wird mit dem Glasstab gesammelt und an der Wand des Glases zu einem zusammenhängenden Teig zusammengeknetet, mit dem Stabe herausgehoben und in einem kleineren Becherglase unter einigen Kubikzentimeter frischen Wassers durchgeknetet. Dies wird einige Male wiederholt, wobei die Masse immer dichter und zusammenhängender wird. Die Waschwässer werden zur Hauptmenge der obigen trüben Flüssigkeit gegossen, um keine Substanz zu verlieren. Durch diese Manipulationen gelingt es, die Substanz von Essigsäure, Benzoesänre und wohl auch von kleinen Mengen etwa unzersetzten Peroxydes vollständig zu befreien. Die nunmehr festere, teigartige Masse wird vorsichtig zwischen Fließpapier mit leisem Fingerdruck abgepreßt, in einen entsprechend kleinen Kochkolben gebracht, mit 50 ccm halbnormaler alkoholischer Kalilauge übergossen und 40 bis 45 Minuten auf dem Wasserbade am Rückflußrohr in schwachem Sieden erhalten. Die nicht sehr dunkle (hellbraune) Lösung wird in einen geräumigen Scheidetrichter gebracht, der Kochkolben mit kleinen Mengen Weingeist gut nachgespült und die Spülflüssigkeiten zur Hauptlösung gegeben. Diese wird nun mit so viel Wasser versetzt, daß das Gemisch etwa 50 $^0/_0$igen Spiritus enthält und dann mit etwa dem gleichen Volumen reinen, säurefreien Äthers kräftig durchgeschüttelt und klären gelassen.

Will man eine vorläufige Trennung der verschiedenen bei der Reaktion entstandenen Säuren herbeiführen, so ist hier, wo sie sich als Kalisalze in dem Verseifungsgemisch befinden, gute Gelegenheit dazu geboten. Das Kalisalz einer der Säuren bleibt nämlich bei der ersten „Ausätherung" in der oberen Ätherschicht neben dem unverseifbaren rohen Oxycholesterin gelöst, während das Salz einer anderen Säure in der Unterlauge verbleibt. Die obere Schicht wird daher abgelassen und in einem anderen Scheidetrichter mit verdünntem Spiritus für sich gewaschen. Das erstere Kalisalz geht dann leicht in den

Spiritus über, aus dem die freie Säure in üblicher Weise isoliert werden kann, während die Ätherschicht zu den anderen Ausätherungen gegeben werden kann.

Die nach der ersten Ausätherung abgelassene Hauptmenge der spirituösen Unterlauge wird noch zwei- bis dreimal ausgeäthert und kann dann zur Isolierung der zweiten Säure verarbeitet werden. Die vereinigten ätherischen Lösungen werden sorgfältig mit wässerigem Weingeist gut abgewaschen, abdestilliert, in einer Glasschale vom Äther und Wasser auf dem Wasserbade vollständig befreit und unter wiederholtem Befeuchten mit absolutem Alkohol auf dem Wasserbade gut getrocknet, so daß auch vom Alkohol nichts zurückbleibt. Höhere Temperaturen als 60^0 sind durchaus zu vermeiden.

Die so erhaltene, auf dem Wasserbade weiche, zähe, feine Fäden ziehende und bei gewöhnlicher Temperatur schnell zu einer glasartigen und spröden Masse erstarrende Substanz wird in der Glasschale mit etwa 20 bis 30 ccm Methylalkohol übergossen, auf dem Wasserbade unter einem passenden Uhrglas möglichst bis zur völligen Lösung der Substanz durchgekocht und an einem kühlen Orte 10 bis 12 Stunden sich selbst überlassen. Es scheidet sich dabei eine kleine Menge in winzigen Kryställchen von Mohnkornform aus, die 2 bis 8$^0/_0$ vom angewandten Cholesterin beträgt und mitunter kleinere Mengen unveränderten Cholesterins enthält; zum größten Teil jedoch aus einem in Methylalkohol selbst beim Kochen schwer löslichen Produkt besteht. Es wird abfiltriert und, wenn es sich darum handelt, nur möglichst reines Oxycholesterin zu erhalten und es auf seine Ausbeute weniger ankommt, nicht nachgewaschen. Das Filtrat wird eingedampft und wie die obige Rohsubstanz durch wiederholtes Übergießen mit absolutem Alkohol und längeres Verweilen auf dem Wasserbade bis zum konstanten Gewicht getrocknet.

Handelt es sich lediglich um die Hestellung des gereinigten Oxycholesterins, das für die oben erörterten spektralanalytischen Zwecke als Testsubstanz verwendet werden soll, so läßt sich das Verfahren ihrer Herstellung wesentlich vereinfachen:

Das mit alkoholischem Kali abgekochte rohe Oxydationsprodukt des Cholesterins wird, wie oben angegeben, ohne weitere Trennungen der in der Unterlauge enthaltenen Salze vorzu-

nehmen, einfach mit der nötigen Menge Wasser und dem gleichen Volumen Äther versetzt, tüchtig ausgeschüttelt und nach vollständiger Klärung die Schichten voneinander getrennt. Die spirituöse Unterlauge wird noch 2 bis 3 mal in derselben Weise ausgeäthert und alle ätherischen Lösungen zusammen mit verdünntem Spiritus vollständig ausgewaschen, durch ein Doppelfilter filtriert, abdestilliert und der Rückstand in der oben angegebenen Weise mit Methylalkohol usw. behandelt. Da es, wie gesagt, in diesem Falle auf den sauren Teil des Oxydationsproduktes nicht ankommt, so können die Unterlaugen unberücksichtigt bleiben.

Die Eigenschaften des so erhaltenen Oxycholesterins sind wiederholt beschrieben worden. Als weiteres Kriterium seiner Reinheit muß hier jedoch noch einmal hervorgehoben werden, daß der Körper in Benzin sowie in Methylalkohol leicht und klar löslich sein muß, und zwar in Benzin auch nach größerer Verdünnung. Bei den letzten Darstellungen des Oxycholesterins nach diesen Regeln wurde es stets auf den Umfang seiner Reaktionsempfindlichkeit durch das Minimalspektrum sowie auf seine Cholesterinfreiheit durch die „kombinierte Cholestolreaktion“ [1]) geprüft.

Zur Bestimmung der Grenze des Absorptionsspektrums wurde 1 ccm einer 0,15 bis 0,2 $^{0}/_{0}$igen Lösung der Substanz in Chloroform mit 2 ccm Eisessig verdünnt, das Essigschwefelsäure-Eisenchloridgemisch wie oben beschrieben hergestellt und auf 5 ccm aufgefüllt. 1 ccm hiervon wurde nun nach und nach am Spektroskop mit Eisessig bis zur Minimalabsorption des Spektrums verdünnt. Diese Verdünnung betrug regelmäßig bei 18 mm Schichtstärke, im Lichte von 100 bis 110 HK und bei engstem Spalt des Spektroskops 1:34000 bis 1:32000, also im Durchschnitt 1:33000. Die Lösungen pflegen hier noch hellgrün zu erscheinen, so daß hinsichtlich der Farbe die Empfindlichkeit der Reaktion eine wesentlich höhere ist.

Auf ihren etwaigen Gehalt an noch unverändertem Cholesterin wurden die Präparate vermittels der „kombinierten Cholestolreaktion“ [2]) geprüft. Zu diesem Ende wurde ein

---

[1]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 41, 254, 1908.

[2]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 31, 1125, 1898 und daselbst 41, 254, 1908.

Teil des für die soeben beschriebenen Feststellungen bereiteten 5 ccm Essigschwefelsäuregemisches mit dem gleichen Volumen Acetanhydrid versetzt und dieses grüne Gemisch am Spektroskop bis zum völligen Verschwinden des Absorptionsspektrums beobachtet. Es tauchte dabei in der Regel auch keine Spur des wiederholt von mir beschriebenen Absorptionsspektrums der Liebermannschen Cholestolreaktion auf, was bei Anwesenheit von Cholesterin stets der Fall zu sein pflegt (vgl. die zitierte Stelle der Berichte 41, 254).

Werden bei einer etwa nicht sorgfältig genug bereiteten Substanz kleine Mengen unveränderten Cholesterins ermittelt, so wird die Substanz noch einmal in Methylalkohol gelöst und in kochend heißem Zustande vorsichtig mit Wasser bis zur Entstehung einer leichten Opalisation versetzt und am kühlen Orte so lange stehen gelassen, bis die ausgeschiedene Substanz sich völlig abgesetzt hat und die darüber stehende Lösung vollständig klar geworden ist. Sie wird klar abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand, wie oben angegeben, nur auf dem Wasserbade bis zum konstanten Gewicht getrocknet. Man verliert zwar etwas dabei vom Oxycholesterin, das neben dem Cholesterin auf dem Filter bleibt, man erhält aber so einen sehr reinen, für spektrometrische Zwecke als Testsubstanz brauchbaren Körper.

Zur Klärung der Frage der wirklichen Einheitlichkeit dieser Substanz kommen demnächst das optische Drehungsvermögen sowie eine Reihe elementaranalytischer Werte von Substanzen verschiedener Darstellungen zur Erörterung.

Der saure Teil,

der bei der Oxydation des Cholesterins mit Benzoylsuperoxyd unter den oben geschilderten Bedingungen entsteht, scheint mir für die weitere Erforschung des Wesens des Oxycholesterins von recht erheblicher Bedeutung zu sein. Von besonderem Interesse ist der Umstand, daß auch dieser saure Teil, trotzdem er vom eigentlichen neutralen Oxycholesterin durch vielfaches und völlig erschöpfendes Ausäthern seiner Kalisalzlösungen getrennt wird, dennoch sehr kräftige Reaktionen des Oxycholesterins und des Cholesterins (mit Essigschwefelsäure resp. mit Acetanhydrid und Schwefelsäure) zeigt. Dies be-

rechtigt wohl zu der Hoffnung, daß das eingehende Studium der aus diesem Teile des Oxydationsproduktes isolierten Säuren wesentlich klarere Rückschlüsse auf die Natur des neutralen Oxycholesterins gewähren wird als sonstige Derivate oder Zersetzungsprodukte dieses Körpers selbst zu gewähren vermögen.

Der gesamte saure Teil wurde in den ersten Operationen der eingangs dieses Kapitels erwähnten langen Versuchsreihe nach der Ausätherung des „verseiften" rohen Oxydationsproduktes des Cholesterins zur Trockne eingedampft, mit Wasser aufgenommen und die klare Lösung mit verdünnter Salzsäure zersetzt. Die hellflockige Säure filtriert gut und läßt sich auch gut auswaschen. Im Vakuum getrocknet, zerfällt sie in ein feines, mehr oder minder hellgelbes Pulver. Ihre Säurezahl schwankte zwischen 130 und 140, was auf ein Gemisch verschiedener Säuren hindeutete. Dieses bestätigte sich auch, als mir die oben angedeutete Trennung der ersten Ausätherung (siehe diese, oben S. 401) und Extraktion dieser mit wässerigem Spiritus gelang. Dieser spirituöse Auszug ergab nach dem Verjagen des Alkohols und Abscheiden der freien Säure ein krystallinisches, sehr helles Pulver mit der Säurezahl 105. Dagegen hatte die andere, aus der Hauptmenge der Unterlauge abgeschiedene Säure von derselben äußeren Beschaffenheit eine Säurezahl von 165. Diese Zahlen wiederholten sich bei mehreren Operationen ziemlich übereinstimmend, so daß hier tatsächlich einheitliche Substanzen vorzuliegen scheinen[1]). Indessen muß dies der weiteren, im Gange befindlichen Untersuchung vorbehalten bleiben. Von den Eigenschaften dieser Säuren sei hier nur noch folgendes erwähnt:

Beide Säuren konnte ich bislang nur an ihren weit auseinanderliegenden Säurezahlen unterscheiden; sonst sind sie einander sehr ähnlich. Wie das Oxycholesterin sind auch diese Säuren in allen Lösungsmitteln (außer Wasser) leicht löslich; zeigen jedoch deutliche Neigung zur Krystallisation. Sie scheiden sich daher beim freien Verdunsten der Lösungsmittel in kleinen Krystallen (mikroskopische Nädelchen oder Prismen) ab. Ihre Alkalisalze liefern klare, wässerige Lösungen. Wie

---

[1]) Die beiden Säuren entstehen häufig zu gleichen Teilen, also etwa zu je 25 % vom angewendeten Cholesterin.

erwähnt, geben beide Säuren eine kräftige Essigschwefelsäure-Reaktion, die auch mit Eisenchlorid dieselbe Veränderung erleidet wie beim Oxycholesterin; jedoch scheint die Empfindlichkeitskapazität dieser Reaktion bei den Säuren eine geringere zu sein. Wie das Oxycholesterin geben auch beide Säuren die Liebermannsche Cholestolreaktion. Es scheint demnach, daß es sich hier um Carbonsäuren handelt, bei denen die OH-Gruppen (oder die sonstigen Sauerstoffgruppierungen) des Oxycholesterins und des Cholesterins intakt und frei erhalten sind[1]). Sie geben auch eine sehr intensive Furfurol-Schwefelsäure-Reaktion (in alkoholischer Lösung), die in der Farbe der entsprechend gleichen Reaktion der Cholsäure täuschend ähnlich (violettrot), im Spektrum jedoch von dieser verschieden ist. Gibt man nämlich zu 1 ccm der Lösung dieser Säuren in Alkohol ein Tropfen sehr verdünnter alhoholischer Furfurollösung und darauf 1 ccm konzentrierte Schwefelsäure zu, so entsteht nach und nach eine schöne, intensive violettrote Färbung. Das Spektrum dieses Reaktionsgemisches zeigt drei Absorptionen: 1. ein schmales Band im Gelb, 2. ein breiteres Band im Grün, ziemlich nach dem Gelb, und 3. ein sehr breites und tief dunkles Band im Grün, an dessen Grenze am Blau. Die erste Absorption ändert ihre Lage nach einigen Stunden, indem sie sich nach dem Orange bewegt, während die anderen zwei Bänder unverändert bleiben. Das erstere Band verblaßt schon nach etwa 24 Stunden, dagegen halten sich die anderen zwei Bänder sowie auch die schön violettrote Farbe — vor Licht geschützt — über 8 Tage. Schüttelt man das Gemisch mit etwas Chloroform, so entstehen zwei Schichten: eine untere tiefdunkle blau- oder rotviolette und eine Oberschicht, welche die eben erwähnten Farben und Spektrum zeigt. Bei der entsprechenden Cholsäurereaktion ist die Unterschicht entweder gar nicht oder nur schwach gefärbt. Ähnliche Reaktionen geben Cholesterin und Oxycholesterin, zeigen aber andere Spektra.

---

[1]) Die Tatsache, daß die Fettsäureester des Cholesterins sowie die des Oxycholesterins die genannten Reaktionen nicht geben, ist wohl durch die Besetzung dieser Gruppen mit Fettsäureresten am einfachsten zu erklären. Daraus würde folgen, daß die OH-Gruppen, als Ursache dieser Farbenreaktionen, bei diesen Säuren noch frei sind.

Schlußsätze
zur Beachtung bei den spektrometrischen Messungen der Cholesterine:

1. Die spektrometrische Bestimmung des Cholesterins bei Abwesenheit von Oxycholesterin läßt sich in Acetanhydridlösung ganz analog der Bestimmung des Oxycholesterins in Eisessiglösung ausführen. Dem Prinzip nach ist auch diese Bestimmung des Cholesterins bereits beschrieben[1]). Ergänzend sei vorläufig hier noch folgendes gesagt: Die Substanz wird zunächst in Chloroform gelöst und für die Ausführung der Cholestolreaktion mit dem doppelten Volumen Acetanhydrid verdünnt. Beim Ausgleich der Spektralstreifen zwischen den Linien *B* und *C* im Rot geschieht die Verdünnung der stärkeren Lösung entweder mit Eisessig oder Chloroform. Auch hier ist darauf zu achten, daß der Cholesteringehalt der beiden zu vergleichenden Lösungen möglichst nah beieinander liegt, so daß die Verdünnung der stärkeren Lösung ein Drittel ihres Volumens nicht übersteigt.

2. Da die Fettsäureester des Cholesterins und des Oxycholesterins die wiederholt bezeichneten und auch unter 1. erwähnten Reaktionen nicht geben, so lassen sich diese Alkohole, wo sie neben den Estern im freien Zustande vorkommen, vor der Verseifung der Ester spektralanalytisch, wie beschrieben, bestimmen. Bestimmt man dann (nach der Verseifung) im unverseifbaren Teile der Ester den Gesamtgehalt des Cholesterins resp. Oxycholesterins, so ergibt die Differenz der beiden Werte (vor resp. nach der Verseifung) diejenige Menge dieser Alkohole, die in der fraglichen Substanz an Fettsäuren als Ester gebunden waren.

3. Handelt es sich um ein Gemenge von Cholesterin und Oxycholesterin in einer zu untersuchenden Substanz, so läßt sich das Oxycholesterin in der beschriebenen Weise ohne weiteres auch quantitativ spektralanalytisch bestimmen; dagegen ist die Bestimmung des Cholesterins neben freiem Oxycholesterin nicht ohne weiteres zu empfehlen. Auf diese Be-

---

[1]) Vgl. diese Zeitschr. 20, 486ff., 1909. Der Kürze halber sei hier auf die nähere Beschreibung des Verfahrens an dieser Stelle verwiesen.

stimmung werde ich in einer der nächsten Mitteilungen zurückkommen (vgl. Einleitung S. 375).

4. Das künstliche reine Oxycholesterin ist an sich — vor Licht und Feuchtigkeit geschützt — gut haltbar und ist daher als Testsubstanz für spektrometrische Zwecke sehr geeignet. In Eisessiglösung scheint die Substanz weniger haltbar zu sein. Viel besser hält sich die Chloroformlösung; ja diese scheint sogar recht lange haltbar zu sein, wenn sie in dunkler, gut verschließbarer Flasche aufbewahrt wird. Bei der großen Flüchtigkeit des Chloroforms empfiehlt es sich, die genau eingestellte Lösung von Zeit zu Zeit in der oben beschriebenen Weise auf ihr Minimalspektrum zu prüfen.

5. Lösungen und Reagenzien müssen rein und wasserfrei sein und sind daher in gut verschließbaren Flaschen vor Wasser und Staub geschützt aufzubewahren.

6. Die zu messenden Lösungen müssen völlig klar sein. Da die Fettsäureester infolge ihrer schweren Löslichkeit in Eisessig beim Verdünnen ihrer zu untersuchenden Lösung mit Eisessig teilweise auszufallen pflegen, so geschieht diese Verdünnung unter teilweiser Verwendung von Chloroform; jedoch darf dieses nur in dem Maße verwendet werden, wie es erforderlich ist, um die durch Eisessig etwa hervorgerufene Trübung zu beseitigen, da ein erheblicher Überschuß von Chloroform die sonst homogene Lösung in zwei Schichten zu trennen pflegt.

7. Das nur im Wollfett vorkommende Isocholesterin[1]) gibt, wie ich wiederholt beschrieben habe[2]), bei der Reaktion mit Schwefelsäure in Acetanhydridlösung gleichfalls ein sehr charakteristisches und lange haltbares Absorptionsspektrum. Die charakteristische Absorption für diesen Körper: ein bereits

[1]) Die Angaben von Ruppel über den Gehalt von Isocholesterin im Fette der Vernix caseosa, sowie die Angaben von Thudichum über das Vorkommen dieses Körpers im Gehirn, den er „Phrenosterin" nennt (vgl. Ivar Bang, Chemie und Biochemie der Lipoide 1911, S. 21) beruhen auf einem Irrtum. Nach meinen zahlreichen Ermittelungen enthalten beide Substanzquellen keine Spur von Isocholesterin. Dies läßt sich nicht nur am Spektrum, sondern auch an der sehr schweren Löslichkeit des Isocholesterins im Methylalkohol mit Leichtigkeit erkennen. (Vgl. Monatsh. f. prakt. Dermatologie 45, 457, 1907.)

[2]) Vgl. auch Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 31, 100, 1898 u. a. a. O.

je nach der Konzentration mehr oder minder tief dunkles Band im Grün in der Nähe des Gelb des Spektrums, ist dem Substanzgehalt direkt proportional und läßt sich daher für quantitative spektrometrische Messungen vorteilhaft verwenden.

8. Um möglichst genaue spektrometrische Werte vermittels des Verdünnungsverfahrens (siehe oben Kap. I Ziff. 1) zu erhalten, empfiehlt es sich, mit der Chloroformgrundlösung der zu untersuchenden Substanz einige Messungen auszuführen und aus den erhaltenen Zahlen den Durchschnitt zu nehmen. Dasselbe gilt insbesondere für die Bestimmungen nach dem Verfahren 3 (Minimalspektra).

9. Ein besonderer Vorzug der beschriebenen spektrometrischen Messungen ist, daß sie neben dem geringen Zeitaufwand nur geringe Mengen des zu untersuchenden Materials beanspruchen. Stehen z. B. nur 0,06 g Substanz zur Verfügung, was ja bei biologischen und physiologischen Untersuchungen sehr häufig der Fall ist, so lassen sich daraus mindestens 10 ccm Chloroformlösung mit 0,6 $^0/_0$, oder auch 5 ccm mit dem doppelten Substanzgehalt herstellen. Da man davon für je eine Messung nur 1 ccm verbraucht, so läßt sich die Untersuchung der Sicherheit wegen sogar nach allen drei Verfahrungsweisen bequem ausführen resp. kontrollieren.

Über die Keimung zuvor belichteter und chemisch vorbehandelter Samen.

Von

Friedrich Simon, Berlin.

(Eingegangen am 11. Januar 1913.)

Durch seine Untersuchungen über „katalytische Reaktionen des Sonnenlichtes“ konnte Neuberg[1]) zeigen, daß zahlreiche organische Verbindungen von mehr oder weniger indifferentem Verhalten ganz bestimmte chemische Umwandlungen erfahren, sobald sie in Gegenwart gewisser anorganischer Metallsalze der Sonnenstrahlenwirkung ausgesetzt werden. Diese Umwandlungen, die meist in kurzer Zeit einzutreten pflegen, sind im allgemeinen als Molekülverkleinerungen und Bildung reaktionsfähiger Carbonylverbindungen (Aldehyd- und Ketoverbindungen) charakterisiert. Als Katalysatoren, durch deren „Lichtenergie übertragende Fähigkeit“ eben jene Strahlenwirkungen zustandekommen, verwendete Neuberg in erster Reihe Uransalze sowie Ferro- und Ferriverbindungen.

Es lag nun der Gedanke nahe, diese katalytischen Lichtreaktionen auch an geeigneten pflanzlichen oder tierischen Organen zu erproben — besonders auch mit Rücksicht auf eine mögliche Beeinflussung bestimmter Zell- und Gewebefunktionen. Als Objekt für die folgenden Versuche wählte ich pflanzliche Samen, deren biologische Beziehungen zum Sonnenlicht schon oft den Gegenstand experimenteller Arbeiten geliefert haben.

Die meisten Untersuchungen, die sich mit der Wirkung des Lichtes auf den Keimungsprozeß pflanzlicher Samen be-

---

[1]) C. Neuberg, diese Zeitschr. **13**, 305, 1908; **27**, 271, **1910**; **29**, 279, 1910; **44**, 495, 1912.

schäftigen, betreffen Beobachtungen[1]) des unter dem Einfluß des Sonnenlichtes oder der Dunkelheit sich vollziehenden Keimungsverlaufes. Sehr spärlich dagegen scheinen die Untersuchungen über die Frage zu sein, ob der gewöhnliche Ablauf des Erdkeimungsprozesses durch eine vorhergehende Belichtung der Samen verändert werden kann.

Zu diesem Punkte finde ich bei Wiesner[2]) die Angabe, daß in der Sonne gereifte Samen von Senecio vulgaris und Taraxacum officinale schneller keimen, als im tiefen Schatten gereifte. Ferner setzte Tammes[3]) verschiedene Samen in einem besonders konstruierten Apparat längere Zeit (im ganzen etwa 216 Stunden) den Sonnenstrahlen aus. Die entsprechenden Kontrollsamen wurden (unter sonst gleichen Versuchsbedingungen) im Dunkeln gehalten. Nachdem dann die Samen 6 Monate hindurch im Dunkeln aufbewahrt worden waren, wurden sie in Gartenerde ausgesät. Aus dem Ergebnisse dieser Saatversuche schließt dann Tammes, daß die Sonnenstrahlen weder begünstigend, noch schädlich auf die Keimungsfähigkeit von trockenen Samen einwirken, die denselben längere Zeit ausgesetzt worden waren.

Da ich für die vorliegenden Lichtversuche mit pflanzlichen Samen als „Katalysatoren" nach dem Vorgange Neubergs (neben Uranylsulfat) Ferro- und Ferrisulfat gewählt hatte, so mögen zunächst einige Daten über die Wirkung des Eisens auf die Samenkeimung hier Platz finden[4]). Nach Czapek[5]) pflegen die Kationen der Eisengruppe in sehr kleinen Konzentrationen als Wachstumsreiz zu wirken, während etwas größere Konzentrationen leicht Wachstumshemmungen erzeugen. Über den Einfluß, den Eisen und Eisenverbindungen als Düngemittel auf die Keimung und weitere Entwickelung pflanzlicher Samen ausüben können, liegen mehrfache Beobachtungen vor. So setzte Ad. Mayer[6]) zu der Erde, in die Roggen, Weizen, Gerste und Hafer ausgesät wurden, Ferrosulfat in wechselnden Mengen zu und konnte dann eine verschiedene Empfindlichkeit der einzelnen Getreidearten feststellen. Es zeigten nämlich Hafer bei Zusatz von 100 g $FeSO_4$ auf 16 kg Erde keine, jedoch Weizen eine starke Verminderung des Körner- und Strohertrages gegenüber den Kontrollaussaaten ohne Eisenzusatz. A. B. Griffiths[7]) düngte ein Versuchsfeld mit Ferrosulfat und säte dann Bohnen und Weizen aus. Das

[1]) Literaturangaben bei Nobbe, Handb. d. Samenkunde, Berlin 1876, 239 bis 251; ferner bei Tammes, Landwirtsch. Jahrb. 29, 467 ff., 1900 und bei Ernst Lehmann, Zeitschr. f. Botanik, I, 1909, 122 bis 125.

[2]) Wiesner, Elem. d. wissensch. Botanik 3, 61, 2. Aufl. 1902.

[3]) Tammes, l. c.

[4]) Über den Einfluß der Uransalze auf die Samenkeimung scheinen bisher keine Untersuchungen vorzuliegen.

[5]) Czapek, Biochemie der Pflanzen 2, 909, 1905.

[6]) Mayer, Journ. f. Landwirtsch. 40, 19, 1892.

[7]) Griffiths, Chem. Centralbl. 3. Folge, 15, 106 u. 490, 1884.

Gesamtgewicht der trockenen Weizenernte (Körner und Stroh) sowie die Anzahl der entwickelten Bohnenpflanzen übertraf bei dem gedüngten Felde den Ertrag des Kontrollfeldes ohne Eisendüngung. G. fand ferner, daß 0,15% $FeSO_4$ als Zusatz zu einer Lösung verschiedener Salze günstig, dagegen 0,2% schädlich auf die Entwickelung von Senfsamen, Kohlpflanzen usw. einwirkte. Ferner sollen nach Fleischer[1]) metallisches Eisen und Eisenpräparate (wie FeS, $FeCO_3$, $FeSO_4$, Fe_3O_4, Fe_2O_3, $Fe_2(OH)_6$), die einem neutralen Vehikel wie Sand als Düngemittel zugesetzt werden, in ganz verschiedener Weise auf die Samenkeimung einwirken. $FeSO_4$ z. B. soll — selbst bei einem Zusatz von nur 2,5% — die Keimung vollständig verhindern. Dem $FeSO_4$ folgt in der Schädlichkeit $FeCO_3$, sodann FeS und metallisches Eisen; die höheren Oxydationsstufen (Fe_3O_4, Fe_2O_3, $Fe_2(OH)_6$) dagegen scheinen eher günstig zu wirken. Auch über die Keimfähigkeit von „gebeizten" Samen, d. h. solchen, die vor der Aussaat mit Eisensalzlösungen behandelt worden waren, finden sich einige Beobachtungen vor. So soll nach Fleischer[2]) eine 48stündige Beizung mit 11%iger Ferrosulfatlösung von den in Gartenerde ausgesäten Samen (im Vergleich mit den in destilliertem Wasser zur Quellung gebrachten) unentwickelt lassen: Bei Weizen 1/6, Mais 1/4, Raps 3/8, Sonnenblumen 1/4, Hanf 1/6. Gebeizter Rotkleesamen keimte gar nicht. Bei Dinkel, Lein und Runkeln war die Zahl der aufgegangenen Pflänzchen der aus destilliertem Wasser gleich; beim Buchweizen um 1/3 höher. Im Gegensatz zu diesen Angaben stehen die Befunde von Vandevelde[3]), der größere Mengen verschiedener Samenkörner für 24 Stunden in Ferrosulfatlösung einlegte und dann im Königschen Keimungsapparat keimen ließ. V. kommt zu dem Resultat, daß Ferrosulfatlösungen außerordentlich schädlich auf die Keimkraft einwirken. Denn von Samen die mit 0,5%iger $FeSO_4$-Lösung gebeizt worden waren, waren nach 14 Tagen nur 54% gekeimt; bei 1%iger $FeSO_4$-Lösung nur 12,67%; bei 3%iger $FeSO_4$-Lösung nur 6% der Samen.

Von allen diesen Befunden wären besonders die von Tammes, sowie die von Vandevelde und Fleischer zu berücksichtigen. Nach den Angaben dieser Autoren vermag die einfache längere Bestrahlung trockener Samen keinen Einfluß auf ihre spätere Keimungsfähigkeit auszuüben; wohl aber ist es möglich, durch entsprechende Vorbehandlung der Samen mit Ferrosulfatlösung auf ihre Keimkraft in bestimmtem Sinne — und zwar meist schädlich — einzuwirken. Es war also von Interesse, die Frage experimentell zu beantworten, ob der an sich bedeutungslose Einfluß der Sonnenstrahlen auf pflanzliche Samen durch die Kombination mit der „katalytischen" Wirkung

1) Fleischer zitiert nach Nobbe, Handb. d. Samenkunde 1876, 271.

2) Fleischer, l. c.

3) Vandevelde, Botan. Centralbl. 69, 237, 1897.

gewisser anorganischer Metallsalze in einen keimungshemmenden oder keimungsfördernden verwandelt werden könnte.

Es wurden (nach Erledigung verschiedener Vorversuche) zwei Versuchsreihen angestellt. In der einen wurden Samen von Gartenkresse, Radieschen und Kopfsalat mit Ferrisulfat, in der anderen Samen von Gartenkresse, Kopfsalat und Hafer teils mit Ferrosulfat, teils mit Uranylsulfat vorbehandelt. Die betreffenden Samen wurden in eine 1 %ige Lösung dieser Salze eingelegt und so 5 Stunden hindurch im Dunkeln gehalten. Dann wurden die Lösungen abgegossen bzw. abfiltriert, und die Samen (ohne nachzuwaschen) auf den Filtern gesammelt und schließlich im Dunkeln bei 15° an der Luft auf Fließpapier getrocknet. Ein Teil der so vorbehandelten Samen wurde dann zugleich mit einer entsprechenden Menge nicht vorbehandelter Samen hinter einer einfachen Fensterscheibe (unbedeckt auf weißer Unterlage ausgebreitet) der Wirkung der Sonnenstrahlen ausgesetzt. Kontrollproben von vorbehandelten und nicht vorbehandelten Samen wurden gleichzeitig in locker verschlossenen Gefäßen im Dunkeln aufbewahrt. Nach Ablauf der Belichtungszeit (von mehreren Wochen während des Sommers 1912 in den Monaten Juni, Juli und September mit einer im ganzen immerhin ausreichenden Dauer der direkten Sonnenstrahlung) wurden die belichteten und nicht belichteten (Kontroll-) Samen in irdenen Töpfen in Gartenerde der gleichen Mischung möglichst gleichmäßig ausgesät, und zwar von Gartenkresse, Kopfsalat und Radieschen je 100, von Hafer je 50. Die Töpfe wurden gleichmäßig belichtet und bewässert. 5 Tage nach der Aussaat wurden die sichtbaren Keimpflänzchen gezählt. Die folgende Tabelle gibt die Resultate wieder. Die Zahlen bezeichnen die 5 Tage nach der Aussaat sichtbaren Keimpflänzchen in Prozenten der ausgesäten Samen.

Art der Samen	Nicht vorbehandelt		Vorbehandelt mit $Fe_2(SO_4)_3$		Vorbehandelt mit $FeSO_4$		Vorbehandelt mit UO_2SO_4	
	Belichtet %	Unbelichtet %	Belichtet %	Unbelichtet %	Belichtet %	Unbelichtet %	Belichtet %	Unbelichtet %
Kresse . . .	72	65	60	33	62	66	71	71
Salat	80	72	73	80	89	67	78	81
Hafer	52	70	—	—	80	52	56	42
Radieschen .	77	88	68	69	—	—	—	—

Wenn man Differenzen von weniger als 5 % als fehlende, solche von 5 bis 10 % als schwache, von 10 bis 20 % als deutliche und solche von über 20 % als starke Beeinflussung bezeichnet, so lassen sich aus der Tabelle folgende Ergebnisse feststellen.

An den nicht vorbehandelten Samen war eine bei allen Arten gleichgerichtete und gleich starke Beeinflussung der Keimkraft durch einfache vorhergehende Belichtung nicht zu erzielen. Denn bei Kresse und Salat wurden die vorher belichteten Samen in ihrer Keimkraft (den unbelichteten gegenüber) schwach gefördert, bei Hafer und Radieschen dagegen deutlich gehemmt.

Hinsichtlich des Einflusses der chemischen Vorbehandlung auf die spätere Keimfähigkeit der **unbelichteten** Samen trat ein nach der Art der Samen und der angewandten Lösungen äußerst wechselndes Verhalten zutage. So wirkte Vorbehandlung mit $Fe_2(SO_4)_3$ zwar schwach fördernd auf Salat, jedoch deutlich, bzw. stark hemmend auf Radieschen und Kresse. $FeSO_4$ wirkte gar nicht, bzw. äußerst schwach hemmend auf Kresse und Salat, sehr deutlich hemmend aber auf Hafer. UO_2SO_4 wirkte schwach fördernd auf Kresse und Salat, dagegen stark hemmend auf Hafer. Die keimungsfördernde Wirkung der chemischen Vorbehandlung war also beim $FeSO_4$ überhaupt nicht, beim $Fe_2(SO_4)_3$ und UO_2SO_4 nicht regelmäßig und immer nur in geringem Grade zu beobachten. Der hemmende Einfluß dagegen war bei allen drei Lösungen und — wenn überhaupt — in deutlicher bzw. starker Wirkung ausgeprägt.

Die hier vornehmlich interessierende Frage, ob die chemisch vorbehandelten Samen hinsichtlich ihrer späteren Keimfähigkeit **durch das Licht** in anderer Weise beeinflußt werden als nicht vorbehandelte, konnte in positivem, jedoch nicht für alle Fälle in gleichem Sinne beantwortet werden. So wurde die Keimung der Kresse, die ohne Vorbehandlung durch Licht nur schwach gefördert wurde, nach Vorbehandlung mit $FeSO_4$ und UO_2SO_4 gar nicht durch das Licht beeinflußt, nach Vorbehandlung mit $Fe_2(SO_4)_3$ aber durch das Licht stark gefördert. Die Salatkeimung, die ohne Vorbehandlung durch das Licht

schwach gefördert wurde, wurde nach Vorbehandlung mit UO_2SO_4 überhaupt nicht beeinflußt, nach Vorbehandlung mit $Fe_2(SO_4)_3$ schwach gehemmt und nach Vorbehandlung mit $FeSO_4$ stark gefördert. Die Keimung des Hafers, die ohne Vorbehandlung deutlich gehemmt wurde, wurde nach Vorbehandlung mit UO_2SO_4 bzw. $FeSO_4$ durch das Licht deutlich bzw. stark gefördert. Die Keimung der Radieschensamen schließlich, die ohne Vorbehandlung deutlich gehemmt wurde, wurde nach Vorbehandlung mit $Fe_2(SO_4)_3$ durch das Licht gar nicht mehr beeinflußt. Besonders auffallend erscheinen die Versuche, in denen die Keimung der **nicht** vorbehandelten Samen durch das Licht nur schwach gefördert oder sogar deutlich gehemmt, die der vorbehandelten dagegen deutlich, meistens sogar **stark gefördert** wurde. Diese Fälle betreffen die mit $Fe_2(SO_4)_3$ vorbehandelte Kresse, den mit $FeSO_4$ vorbehandelten Salat und den mit $FeSO_4$, sowie mit UO_2SO_4 vorbehandelten Hafer. Berücksichtigt man noch, daß hier die einfache Vorbehandlung (ohne nachfolgende Belichtung) eine mehr oder weniger ausgesprochene Hemmung der Keimung gegenüber der Norm bewirkt hatte, so tritt der keimungsfördernde und so die Eisen- bzw. Uranwirkung gewissermaßen paralysierende Lichteinfluß um so deutlicher hervor.

Es entsteht nun die Frage, ob dieser gegenüber der Norm entschieden und im Sinne der Keimungsförderung veränderte Lichteinfluß als eine durch das Licht modifizierte Eisen- bzw. Uranwirkung oder als eine durch die chemische Vorbehandlung modifizierte Lichtwirkung aufzufassen ist. Macht man sich die letztere Auffassung zu eigen, so könnte man sich die kombinierte Wirkung von Licht- und Metallverbindungen als einen Oxydationsvorgang vorstellen. So hat auch Neuberg bei seinen „katalytischen“ Lichtwirkungen den Eisen- und Uransalzen die Rolle des Sauerstoffüberträgers zugewiesen, und es fehlt auch nicht an pflanzenphysiologischen Befunden, die eine Sauerstoffübertragung durch den natürlichen Eisengehalt der Organe bei der Keimung wahrscheinlich machen.

So weist Molisch[1]) auf den auffallend hohen Eisengehalt der

[1]) Molisch, Die Pflanze in ihren Beziehungen z. Eisen. Jena 1892, S. 39 u. 40.

Fruchtschale der Wassernuß (Trapa natans) hin; die Asche dieser Schale enthält nämlich 68 % Eisenoxyd. Molisch sieht die Bedeutung dieses großen Eisenreichtums darin, daß hier das Eisen die Rolle eines Sauerstoffüberträgers spielt. Die Wassernuß vermag nämlich tief im Wasser untergetaucht zu keimen, also da, wo andere Samen infolge mangelhafter Sauerstoffzufuhr niemals zur Keimung gelangen würden. Er vermutet, daß das Eisen der Schale den im Wasser vorhandenen Sauerstoff gierig bindet und dann dem Embryo während der Keimung überläßt.

Es wurde aber auch das auffallende Verhalten beobachtet, daß in den Fällen, in denen die Belichtung der vorbehandelten Samen die Keimung förderte, die einfache Vorbehandlung allein (ohne spätere Belichtung) die Keimung mehr oder weniger hemmte.

Dieses Verhalten spricht vielmehr zugunsten der Auffassung, daß es sich bei den vorliegenden Versuchen um eine primäre keimungshemmende Wirkung der Metallverbindungen gehandelt habe — um eine Wirkung, die dann sekundär durch den Einfluß des Sonnenlichtes paralysiert bzw. aufgehoben wurde. Allerdings bereitet die Erklärung der ausgesprochen keimungs**fördernden** Wirkung des Lichtes auf vorbehandelte Samen immerhin einige Schwierigkeiten, und auch gewisse Versuchsergebnisse, die zur Erklärung aus der Literatur angezogen werden könnten, lassen sich nicht ohne Einschränkungen mit den vorliegenden Beobachtungen vergleichen und vermögen deshalb zu ihrem Verständnis nicht allzuviel beizutragen. So fand H. Molisch[1]), daß das Sonnenlicht das Eisen gewisser verdünnter Eisenlösungen (z. B. einer sehr verdünnten Lösung von citronensaurem Eisen, Eisenammon oder Eisenkalium) zu fällen vermochte, während das Eisen einer Ferrosulfat- oder Ferrobicarbonatlösung schon spontan (auch ohne Belichtung) ausfiel. Man könnte also für unsere Versuche zunächst eine Umwandlung des von den Samen aufgenommenen Ferro- bzw. Ferrisulfats in organische Eisenverbindungen, dann eine Ausfällung dieser Verbindungen durch das Sonnenlicht und — als Effekt dieser Fällung — eine Aufhebung der an die unveränderten Eisensalze gebundenen Wirkung annehmen. Eine andere Erklärungsmöglichkeit bieten die Beobachtungen von

[1]) Hans Molisch, Sitzungsber. d. Wien. Akad., Mathem.-naturw. Kl. 119, Abt. I, **1910**, 959.

Fischer[1]), daß neutrale Salze die Keimung der Samen von Sagittaria sagittifolia nicht mehr förderten als destilliertes Wasser, daß dagegen saures Kaliumoxalat und Monokaliumphosphat durch die freien H-Ionen als Keimerreger wirkten ebenso wie starke Alkalien durch ihre freien Hydroxylionen, wie die H-Ionen der Mineralsäuren und wie starke $CuSO_4$-Lösungen durch ihre Cu-Ionen. Wollte man Fischers Deutung seiner Versuchsergebnisse auf die vorliegenden Beobachtungen übertragen, so müßte man freilich noch die Hypothese zu Hilfe nehmen, daß das Sonnenlicht aus den Eisen- bzw. Uranverbindungen freie Ionen abzuspalten und so die eigentlich keimungshemmende Wirkung der betreffenden Salze in eine keimungsfördernde umzukehren vermag.

---

[1]) Alfr. Fischer, Ber. d. Deutsch. botan. Ges. 25, 108, 1907.

Experimentelle Untersuchungen über die therapeutische Wirkung der Hefe bei der alimentären, multiplen Polyneuritis der Meerschweinchen und Tauben.

Von

Max Barsickow, Berlin.

(Aus der experimentell-biologischen Abteilung des Kgl. Pathologischen Instituts der Universität Berlin.)

(Eingegangen am 12. Januar 1913.)

Mit 1 Tafel.

Bei einer Durchsicht der Literatur über die medizinische Verwendung von Hefe und Hefepräparaten fiel mir die große Zahl von recht verschiedenen Präparaten und die sich daraus ergebende Unsicherheit der Hefetherapie auf. Angewendet werden zunächst frische, direkt aus Brauereien bezogene Bierhefe, ferner auch Brennerei- (Bäckerei-) Preßhefe; erstere ist nur sehr umständlich und meist nur in völlig ungereinigtem Zustande, d. h. mit Bierresten, toten Zellen, Hopfenharz und mechanischen Stoffen behaftet, zu erhalten und verdirbt sehr rasch, letztere wird nur selten erwähnt und von einigen Autoren wegen geringerer Wirksamkeit verworfen.

Weiterhin existiert eine große Zahl von Hefe-Trockenpräparaten, die durch Trocknen frischer, gut gereinigter Bierhefe bei niedriger Temperatur (an der Luft, im kalten Luftstrom oder im Vakuum) hergestellt werden und mehr oder weniger große Mengen von lebenden Hefezellen enthalten. Hierzu gehören:

Levurine brute Couturieux, Levure sèche de bière Coirre, Levure de bière Sécurité, Furonculine, Levurinose, Bierhefetabletten nach Prof. Roos, Fermentin, sowie eine Anzahl von Präparaten, die unter der Bezeichnung „Faex medicinalis“ von den Drogen-Großhandlungen abgegeben werden.

Ein Teil dieser Präparate, z. B. Furonculine und Levurinose, sind zur besseren Erhaltung der lebenden Zellen mit großen Mengen Stärke vermischt.

Ein wesentlich anderes Präparat stellt die Aceton-Dauerhefe „Zymin" dar, die durch Eintragen frischer Hefe in die ca. 15 fache Menge Aceton dargestellt wird, wodurch ein schnelles Trocknen ermöglicht wird. Die Begründer dieses Verfahrens sind R. und W. Albert[1]), die ursprünglich ein Alkohol-Äthergemisch zum Entwässern benutzten. Die lebende Hefezelle wird hierbei abgetötet, dagegen bleiben die Enzyme der Hefe — die Zymase, das Endotrypsin und die Katalase oder Reduktase — voll wirksam erhalten.

Endlich existiert im „Cerolin" ein wiederum gänzlich andersartiges Präparat, da dieses nur die Fettsubstanz der Hefe darstellt, die derselben durch Extraktion mit heißem Alkohol entzogen ist.

Die Zahl der Krankheiten, bei denen die innerliche oder äußerliche, teilweise die aus beiden kombinierte Anwendung von Hefe empfohlen wird, ist eine sehr große. Furunculose, Folliculitis, Acne, Erysipel, Ekzem, Urticaria, Diabetes, Gonorrhöe, Skrofulose, Obstipation, Abdominaltyphus, Proteus, Skorbut, Gelenkrheumatismus und Brandwunden sind die erwähnenswertesten.

Trotzdem die Berichte über die mit der Hefetherapie erzielten Erfolge z. T. geradezu begeisterte sind, besonders bei den Hautkrankheiten, ist die Anwendung der Hefe doch eigentlich keine recht allgemeine geworden. Es ist dies wohl in erster Linie auf die übergroße Zahl von verschiedenen Hefepräparaten und die dadurch bedingte Unsicherheit in ihrer Beurteilung zurückzuführen.

Es erschien mir daher als eine zweckmäßige Aufgabe, zu untersuchen, ob die therapeutische Bedeutung der Hefe auf einem ihrer gegebenen chemischen Bestandteile oder auf den Lebensäußerungen, resp. den dabei entstehenden Stoffen der lebenden Zelle oder der Enzyme beruhe.

Bei der großen Zahl von Körpern, aus denen die Hefe zusammengesetzt ist — Eiweiß, Nuclein, Fett, Glykogen, Kohlenhydrate, Wasser, Salze (Phosphor, Kalium, Magnesium, Natrium,

---

[1]) Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 33, 3775, 1901.

Silicium, Sulfate, Eisen) usw. —, erschien es mir nicht angängig, jeden dieser Stoffe einzeln auf seine therapeutische Wirkung zu prüfen.

Vielmehr wählte ich einen Weg, der eine Entscheidung darüber versprach, ob es die lebende Zelle — die wirksamen Enzyme —, das bereits isolierte Hefefett, oder die gesamte Hefesubstanz sei, die die größte Wirkung ausübe.

Als Vertreter der ersten Gruppe nahm ich ein Präparat, das ich durch vorsichtiges Trocknen frischer Hefe an der Luft gewonnen hatte, so daß 70 bis 80% lebende Zellen vorhanden waren.

Als Vertreter der zweiten Gruppe benutzte ich Aceton-Dauerhefe, die keine lebenden Zellen, aber viel wirksame Enzyme enthielt.

Als Vertreter der dritten Gruppe nahm ich Cerolin, das nach Angaben von Roos und Hinsberg[1]) als die durch Alkohol extrahierte Fettsubstanz der Hefe zu bezeichnen ist.

Als Vertreter der vierten Gruppe endlich eine durch Rösten bei 120° getrocknete Hefe, die weder lebende Zellen noch Enzyme, dagegen alle chemischen Bestandteile der Hefe enthielt.

Zur Entscheidung der Frage, welches der vier Präparate therapeutisch am wirksamsten sei, mußte ich eine Krankheit wählen, die sich durch möglichst große Gleichmäßigkeit in ihren Erscheinungen und ihrem Verlaufe charakterisiert.

Als solche am geeignetsten erschien mir die durch einseitige Ernährung bei Meerschweinchen und Tauben erzeugte, skorbut- oder beriberiartige, als multiple Polyneuritis verlaufende Erkrankung. Eijkmann-Utrecht und Schaumann-Hamburg haben in umfangreichen experimentellen Arbeiten festgestellt, daß durch fortgesetzte einseitige Ernährung bei Affen, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Tauben u. a. eine Nervenkrankheit hervorgerufen wird, die hinsichtlich des Verlaufes und der auftretenden Erscheinungen (Lähmungen, Nervenentartung, Wassersucht u. a. m.) der Beriberi-Krankheit sehr ähnlich ist. Schaumann stellte weiter fest, daß durch gleichzeitige Verfütterung von entfetteter Hefe oder Testiculin die

[1]) Münchner med. Wochenschr. 1903, Nr. 28 u. 29.

Erkrankung vermieden, durch nachträgliche Gabe die Krankheitserscheinungen behoben und Heilung erzielt wurde[1]).

Meine Versuchsanordnung war folgende:

40 Meerschweinchen wurden in 5 Gruppen zu je 8 Stück geteilt und erhielten als Nahrung lediglich Hafer und Wasser, sowie in 4 Fällen die obenerwähnten Hefenpräparate, die in Form feinsten Pulvers durch anhaltendes Schütteln in einer Blechbüchse sich zwischen Korn und Spelzen des Haferkorns angesetzt hatten.

Die erste Gruppe wurde gänzlich auf die reine Haferernährung beschränkt.

Die zweite Gruppe erhielt außerdem „Cerolin" (die Fettsubstanz der Hefe).

Die dritte Gruppe durch Rösten bei 120° getrocknete Hefe (völlig abgetötete Hefe).

Die vierte Gruppe erhielt „Zymin" (Aceton-Hefe mit abgetöteten Zellen, aber wirksamen Enzymen).

Die fünfte Gruppe durch Trocknen an der Luft erhaltene Hefe (mit 70 bis 80 % lebenden Zellen).

Tabelle A.

Es lebten nach Tagen	8 Meerschweinchen, nur mit Reiskörnern ernährt	8 M., mit Reiskörnern und Hefefett „Cerolin" ernährt	8 M., mit Reiskörnern u. bei 120° völlig abgetöteter Hefe ernährt	8 M., mit Reiskörnern und Enzymhefe „Zymin" ernährt	8 M., mit Reiskörnern und Hefe, die 75% lebende Zellen enthält, ernährt
5	8	8	8	8	8
6	8	8	8	8	8
7	8	8	8	8	7
8	8	8	8	8	6
10	8	8	8	8	6
15	7	7	8	8	6
20	—	1	2	2	3
25	—	—	—	—	—

Das Ergebnis dieses Versuches brachte keine Entscheidung, da in sämtlichen 5 Gruppen die Tiere nach 8 Tagen die Freßlust völlig verloren und nach 3 Wochen, ohne daß sich wesentliche Unterschiede gezeigt hätten, eingingen.

Stärkere skorbutische Blutungen konnten bei keinem Tiere nachgewiesen werden.

Da die Meerschweinchen die Haferernährung nach 8 Tagen zurückgewiesen hatten, wurde der Versuch derart wiederholt, daß die Tiere außer reinem Hafer noch Reisbrei erhielten, dem die Hefepräparate gut

[1]) Arch. f. Schiffs- u. Tropenkrankheiten **12**, Beiheft 5, 1908; **13**, Beiheft 6, 1909; **14**, Beiheft 8, 1910; **15**, 252, 1911.

beigemischt waren. Außerdem wurden bei diesem Versuch die Tiere regelmäßig auf ihr Körpergewicht hin kontrolliert, auch wurden ihnen durch Einschnitte in die Ohren Blutproben entnommen, um eine eventuelle Leukocytose festzustellen, die durch das in der Hefe enthaltene Nuclein hervorgerufen sein könnte.

Tabelle B.

	1	2	3	4	5
	3 Meerschweinchen mit Haferkörnern u. Reisbrei ernährt	3 M. mit Haferkörnern und Reisbrei mit Cerolinzusatz ernährt	3 M. mit Haferkörnern, Reisbrei und abgetöteter Hefe ernährt	3 M. mit Haferkörnern, Reisbrei und enzymhaltiger Hefe ernährt	3 M. mit Haferkörnern, Reisbrei und Hefe mit lebenden Zellen ernährt
	g	g	g	g	g
1. Tag	198 256 200	261 265 250	152 165 285	165 298 198	195 190 220
8. Tag	220 275 215	280 285 258	155 180 295	190 315 210	208 205 232
14. Tag	202 190 198	185 185 165	165 155 210	200 225 (140)	185 195 175
21. Tag	210 (135) 165	(170) (165) (155)	150 125 (155)	200 (165) —	170 210 170
28. Tag	225 — (120)	— — —	145 (110) —	170 — —	(135) 220 165
	39. Tag		58. Tag	64. Tag	63. Tag 60. Tag
	(160) tot —	— — —	(140) — —	(160) — —	(150) (127)

Die eingeklammerten Zahlen besagen, daß das betreffende Tier eingegangen ist.

Auch bei dieser Versuchsreihe mußte konstatiert werden, daß die Freßlust der Tiere nach ca. 14 Tagen ganz erheblich nachließ, so daß sie wohl alle an Unterernährung eingingen. Immerhin konnte festgestellt werden, daß die Gruppe 3, 4 und 5, wo die Tiere Hefesubstanz erhielten, je 1 Tier bedeutend länger lebte, während die Fettsubstanz der Hefe dies nicht bewirkt hatte.

Eine bemerkenswerte Leukocytose konnte bei keinem der Tiere nachgewiesen werden.

Bedeutend klarere Ergebnisse hatte ein Versuch, der mit 40 Tauben angestellt wurde, die als Nahrung ausschließlich trockene Reiskörner erhielten, die bei 4 Gruppen mit den fein gepulverten Hefepräparaten (Cerolin wurde mit Reisstärke zu einem feinen Pulver verrieben) durch anhaltendes Schütteln in einer Büchse gleichmäßig bestäubt waren. Trink- und Badewasser stand den Tieren reichlich und täglich frisch zur Verfügung.

Tabelle C.

	1	2	3	4	5
Es lebten nach Tagen	8 Tauben nur mit Reis ernährt	8 Tauben mit Reis u. Hefefett „Cerolin" ernährt	8 Tauben mit Reis u. völlig abgetöteter Hefe ernährt	8 Tauben mit Reis und enzymhaltiger Hefe ernährt	8 Tauben mit Reis u. Hefe mit lebenden Zellen ernährt
5	8	8	8	8	8
10	7	7	8	8	8
15	7	7	7	8	7
20	6	6	6	7	6
25	5	4	5	6	5
30	4	3	5	6	5
35	4	3	5	6	5
40	4	—	5	6	5
45	2	—	5	6	5
50	2	—	5	6	5
55	—	—	5	6	5
60	—	—	5	6	5
70	—	—	5	6	5
80	—	—	5	6	5
90	—	—	5	6	5
100	—	—	5	6	5

Bei diesem Versuch trat Polyneuritis in charakteristischer Form auf, und wenn auch nicht alle Tauben unter den typischen Lähmungserscheinungen, wie sie die auf Tafel I wiedergegebenen photographischen Aufnahmen von lebenden Tieren zeigen, eingingen, so war die Todesursache doch wohl bei allen Tieren dieselbe. Daß innerhalb der ersten 3 Wochen auch in den Gruppen der mit Beigabe von Hefesubstanz ernährten Tiere 2 resp. 3 Tauben eingegangen waren, erklärte sich zwanglos dadurch, daß durch das Scharren und Fliegen der Tiere von den Reiskörnern, die nicht sofort aufgepickt wurden, das Hefepulver abgestaubt worden war.

Das Bild wurde sofort ein anderes, wenn die Hefepulver einem Reisbrei beigemengt wurden.

Jetzt ging keins der Tiere, die Hefesubstanz erhielten, mehr ein, während dies bei den mit einem Reisbrei ernährten Tieren nach 50 Tagen und bei den mit Reisbrei und Hefefett ernährten Tauben nach 35 Tagen der Fall war.

Ein Unterschied in der Wirkung zwischen den drei Präparaten, die Hefe mit lebenden Zellen, Hefe mit wirksamen Enzymen und völlig abgetötete Hefe darstellten, war nicht festzustellen. Ein weiterer Versuch, bei dem 4 Tauben mit Reisbrei und letzterem Präparat (durch Rösten bei 120° getrockneter Hefe) gefüttert wurden, ergab, daß eine Taube nach 89 Tagen mit stark vereiterten Augen ohne Lähmungserscheinungen einging, während die übrigen nach 6 Monaten noch völlig gesund waren.

Das Gesamtergebnis aller Versuche wäre dahin zusammenzufassen, daß durch Rösten bei 120° völlig abgetötete Hefe, die weder lebende Zellen noch wirksame Enzyme enthält, dieselbe prophylaktische Wirkung zeigt, wie Hefepräparate, die lebende Zellen, und solche, die wirksame Enzyme enthalten.

Es liegt demnach nahe, daß die therapeutische Wirkung der Hefe einem oder mehreren ihrer chemischen Bestandteile zukommt, vielleicht dem Nuclein oder den Salzen.

Bei der großen Schwierigkeit, diese Stoffe in unverändertem Zustande aus der Hefe zu isolieren, habe ich von weiteren Versuchen, festzustellen, welcher dieser Bestandteile der wirksame ist, vorläufig Abstand genommen, zumal die reine, durch Rösten der Hefe gewonnene Substanz, wie durch nährphysiologische Versuche festgestellt ist, einen Körper darstellt, der unbedenklich selbst in sehr großen Mengen genossen werden kann. Es wäre also, wenn klinische Versuche die therapeutische Wirkung dieser völlig abgetöteten Hefe auch bei den verschiedenen menschlichen Krankheiten feststellen, ein Weg gefunden, Hefe als einen reinen — gleichmäßig zusammengesetzten, unbegrenzt haltbaren — und von unerwünschten Nebenwirkungen befreiten Arzneistoff herzustellen.

Tafel I.







Bemerkung zur Pankreasverdauung.

Von

Fr. Auerbach und H. Pick.

(Eingegangen am 15. Januar 1913.)

In unserer Abhandlung über „die Alkalität von Pankreassaft und Darmsaft lebender Hunde“[1]) haben wir durch elektrometrische und analytische Alkalitätsbestimmungen an frisch gewonnenen Pankreassaftproben gezeigt, daß die Alkalität, d. h. die OH′-Konzentration des Pankreassaftes eine wesentlich geringere ist, als man früher vielfach annahm, und nicht einem Gehalt des Saftes an Soda, sondern einem solchen an Bicarbonat zuzuschreiben ist. Da überdies bei der verdauenden Wirkung des Pankreassaftes im Duodenum stets freie Kohlensäure zugegen ist, wird die Alkalität noch etwas herabgedrückt und entspricht einer H˙-Konzentration von etwa 10^{-8} Mol/l. Wie Versuche von Michaelis und Davidsohn[2]) ergeben haben, hat gerade in der Nähe dieser H˙-Konzentration die peptolytische Wirksamkeit des Pankreasfermentes ihr Optimum und nimmt bei höherer Alkalität oder Acidität rasch ab. Somit ergab sich, daß die Alkalität des Duodenuminhaltes mit dem Optimum der peptolytischen Pankreaswirkung ganz oder sehr nahe zusammenfällt.

Herr Prof. E. Baur in Zürich macht uns freundlichst darauf aufmerksam, daß nach Untersuchungen, die er vor einigen Jahren veröffentlicht hat[3]), für die fettspaltende Wirkung des Pankreasfermentes etwas Ähnliches gilt. Baur zeigte, daß für die Verseifung von Fetten durch Dauerpräparate von Rinder- und Schweinepankreas das Optimum der Geschwindigkeit bei einer H˙-Konzentration zwischen etwa $1 \cdot 10^{-6}$ und 10^{-8} liegt, „also so, daß z. B. p-Nitrophenol noch nicht entfärbt und Phenolphthalein noch nicht gerötet wird“. Zur Erzielung einer raschen Fettverseifung schreibt er vor, Soda allmählich in das Verseifungsgemisch einzutragen, jedoch erst, nachdem die Verseifung

1) Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte **43**, 155, 1912.

2) Diese Zeitschr. **35**, 386 und **36**, 281, 1911.

3) Zeitschr. f. angew. Chem. **22**, I, 97, 1909.

schon einige Zeit im Gange ist. Baur bemerkt: „... Offenbar muß schon etwas Fettsäure da sein, bevor man mit der Soda hineingeht, sonst schädigt man das Ferment." Die Bedingung, daß Phenolphthalein in der Verseifungsmasse noch nicht gerötet werden dürfe, entspricht den Verhältnissen in einer freie Kohlensäure enthaltenden Bicarbonatlösung. Es wäre daher bequemer gewesen, an Stelle von Soda das schwächer alkalische Natriumbicarbonat zur Neutralisation der Fettsäuren in die Verseifungsmasse einzutragen.

Schärfer hat Davidsohn[1]) das Reaktionsoptimum der Pankreaslipase bestimmt; er fand es unter Verwendung von Pankreatin und Lösungen von Tributyrin zu $[H^{\cdot}] = 1 \cdot 10^{-8}$. Im Gegensatze dazu ist nach dem gleichen Beobachter die in geringer Menge im Magensafte auftretende Lipase in wesentlich saurerer Lösung am wirksamsten, nämlich bei $[H^{\cdot}] = 2 \cdot 10^{-6}$, während für die Lipase des Blutes Rona[2]) das Reaktionsoptimum in dem Bereiche $1 \cdot 10^{-7}$ bis $0{,}26 \cdot 10^{-8}$ fand, also etwa ebenso wie bei Pankreas.

Das Gesamtergebnis der genannten Untersuchungen ist also, daß der Pankreassaft gerade diejenige sehr geringe Alkalität hat, bei der sowohl die peptolytische als die fettspaltende Wirkung der Pankreasfermente am günstigsten ist.

Anders steht es, wie wir bereits a. a. O. hervorgehoben haben, mit der proteolytischen Wirkung des Pankreassaftes, die anscheinend in wesentlich alkalischeren Medien am raschesten verläuft[3]). Messende Untersuchungen liegen allerdings bisher nur für die Verflüssigung von Gelatine vor, die nach Palitzsch und Walbum[4]) bei einer $H^{\cdot}$-Konzentration von etwa 10^{-10} ihr Optimum hat. Dies läßt sich unter Berücksichtigung unseres obigen Ergebnisses als eine neue Stütze für die bereits früher von physiologischer Seite[5]) ausgesprochene Vermutung auffassen, daß die Eiweißauflösung im Darm gegenüber der Spaltung der Peptone keine wesentliche Rolle mehr spielt, sich vielmehr hauptsächlich im Magen vollzieht und nur in Ausnahmefällen den tryptischen Fermenten überlassen bleibt.

---

[1]) Diese Zeitschrift **45**, 284, 1912.

[2]) Diese Zeitschr. **33**, 413, 1911.

[3]) Vgl. namentlich Heidenhain, Arch. f. d. ges. Physiol. **10**, 557, 1875. — E. Weinland, Zeitschr. f. Biol. **45**, 292, 1903.

[4]) Diese Zeitschr. **47**, 1, 1912.

[5]) Weinland, a. a. O.

Über den Einfluß des Kochens auf das physikalisch-chemische Verhalten von Frauenmilch, Kuhmilch und Buttermilch.

Von

Paul Grosser.

(Aus dem biochemischen Laboratorium des Kgl. Instituts für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. und aus der Kinderklinik des Städtischen Krankenhauses zu Frankfurt a. M.)

(Eingegangen am 9. Januar 1913.)

Die Frage, ob sich die Bestandteile der verschiedenen Milcharten physikalisch-chemisch gleich oder unterschiedlich verhalten, ist bereits öfters untersucht und von den meisten Autoren, besonders von Köppe, dahin beantwortet worden, daß die Salze, wenigstens die Kalksalze, in der Frauenmilch ionisiert, in der Kuhmilch dagegen nicht als freie Ionen vorhanden wären, und daß die günstige Wirkung der Buttermilch für die Ernährung des Kindes darauf beruhte, daß sie in ihrem physikalisch-chemischen Verhalten der Frauenmilch nachstände. Ich glaubte die bisher vorliegenden Untersuchungen insofern ergänzen zu können, als uns durch das Bechholdsche Ultrafiltrationsverfahren eine Methode zur Verfügung steht, die diejenigen Fehlerquellen vermeidet, welche den anderen Methoden zum Vorwurf gemacht werden können. Bei Benutzung des Ultrafilters sind wir imstande, ohne Verdünnung zu arbeiten, so daß Änderungen der Dissoziationsverhältnisse, die durch das Wasser hervorgerufen sein könnten, vermieden werden. Sodann können wir durch Anwendung von komprimiertem Stickstoff Zersetzungen hintanhalten, und schließlich erhalten

wir ein reichliches Filtrat, an dem wir gleichzeitig verschiedene Bestandteile bestimmen können.

Ich ging in der Weise vor, daß ich etwa 150 ccm entrahmter Milch mittels komprimierten Stickstoffes bei 6 Atmosphären Druck durch ein Bechholdsches Ultrafilter filtrierte, das die kolloiden Bestandteile zurückhält, die krystalloiden aber durchläßt.

Die Entrahmung geschah durch einen Separator und ist bei der Kuhmilch unbedingt nötig, da sich sonst auf dem Ultrafilter eine dicke Rahmschicht bildet, die die Filtration erschwert oder sogar unmöglich macht[1]). Das Ultrafiltrat wurde — nach Abgießen der durch das Filterwasser verdünnten ersten 10 ccm — in einem Meßzylinder unter Toluol aufgefangen. Es war stets durchsichtig klar, leicht gelblich gefärbt, gab deutliche Zuckerreaktion und war eiweißfrei. Die Bestimmung des Stickstoffes geschah nach Kjeldahl, Phosphorsäure und Kalk wurden nach der Neumannschen Veraschungsmethode ermittelt. Die Milch wurde unter Rückflußkühlung ohne Volumverlust gekocht.

Unsere Fragestellung war darauf gerichtet, ob durch das Kochen die beiden Milcharten in verschiedener Weise beeinflußt würden und ob man ev. durch physikalisch-chemische Untersuchung einen Unterschied zwischen roher und gekochter Milch finden könnte. Weitere praktische Fragen kommen für mich hier nicht in Betracht, da ich einer sog. Osmodiätetik ablehnend gegenüberstehe. Wird doch durch den Magensaft und die enzymatischen Prozesse im oberen Darmabschnitt die Nahrung osmotisch derartig verändert, daß es für Verdauungsfragen wenig Wert hat, zu untersuchen, wie die Nahrung vor Einfuhr in den Verdauungskanal physikalisch-chemisch beschaffen ist. Hier könnten nur eingehende Untersuchungen an Fisteltieren einen gewissen Überblick gewinnen lassen.

Die Resultate meiner Untersuchungen demonstriert folgende Tabelle.

---

[1]) Die Buttermilch — das käufliche Präparat der Vilbeler Trockenmilchwerke mit Mehl- und Rohrzuckerzusatz — kann ebenso wie die Frauenmilch direkt ultrafiltriert werden. Unter Buttermilch verstehen wir entrahmte Milch, die sich in saurer Gärung befindet.

Tabelle I.

	Magermilch MM	roher MM	Ultrafiltrat von 5′ gekochter MM	15′	30′	Frauenmilch FM	roher FM	Ultrafiltrat von 5′ gekochter FM	15′	30′
	Gefrierpunktserniedrigung.					**Gefrierpunktserniedrigung.**				
1.	−0,66	−0,51	−0,52	−0,51	−0,52	1. −0,66	−0,52	−0,53	−0,52	−0,53
2.	−0,72	−0,53	−0,53	−0,49	−0,52	2. −0,65	−0,53	−0,53	−0,53	−0,52
3.	−0,70	−0,55	−0,52	−0,53	−0,52	3. −0,60	−0,49	−0,50	−0,51	−0,48
4.	−0,66	−0,53	−0,50	−0,53	−0,53	4. −0,50	−0,45	−0,44	−0,46	−0,45
Mittel:	0,69	0,53	0,52	0,52	0,52	0,60	0,50	0,50	0,51	0,50
	N.					**N.**				
1.	vacat	—	—	—	—	0,1870	0,044	0,044	0,044	0,044
2.	0,557	0,056	0,050	0,055	0,056	0,1876	0,053	0,053	0,044	0,044
3.	0,565	0,050	0,050	0,056	0,067	0,1900	0,067	0,067	0,067	0,033
4.	0,526	0,025	0,025	0,033	0,031	0,1480	0,031	0,034	0,031	0,034
Mittel:	0,549	0,044	0,041	0,048	0,051	0,1782	0,0487	0,0495	0,0465	0,0387
	P_2O_5.					**P_2O_5.**				
1.	0,245	0,059	0,077	0,059	0,088	0,060	0,029	0,029	0,027	0,027
2.	0,232	0,092	0,103	0,078	0,088	0,039	0,028	0,028	0,027	0,032
3.	0,241	0,089	0,087	0,093	0,079	0,039	0,038	0,036	0,037	0,031
4.	0,229	0,104	0,100	0,108	0,103	0,034	0,034	0,018	0,024	0,034
Mittel:	0,237	0,086	0,092	0,085	0,089	0,043	0,032	0,028	0,029	0,031
	CaO.					**CaO.**				
1.	0,1868	0,0352	0,0345	0,0240	0,0356	0,047	0,024	0,008	0,003	0,002
2.	0,1642	0,0378	0,0247	0,0227	0,0365	0,029	0,014	0,006	0,006	—
3.	0,1684	0,0348	0,0348	0,0348	0,0285	0,036	0,018	0,010	0,012	0,006
4.	0,1826	0,0565	0,0430	0,0452	0,0610	0,039	0,012	0,005	0,016	0,013
Mittel:	0,1755	0,0411	0,0342	0,0317	0,0409	0,038	0,017	0,007	0,009	0,007

Saure Buttermilch Bu	roher Bu	Ultrafiltrat von 5′ gekochter Bu	15′	30′
		Gefrierpunktserniedrigung.		
−0,51	−0,53	−0,51	−0,50	−0,50
		N.		
0,406	0,033	0,036	0,042	0,033
		P_2O_5.		
0,150	0,102	0,100	0,100	0,121
		CaO.		
0,1020	0,1040	0,1080	0,0992	0,1020

Rechnen wir die bei Frauen- und bei Kuhmilch erhaltenen Resultate prozentual aus, so ergeben sich für ungekochte und 15 Minuten gekochte Milch folgende Unterschiede:

Tabelle II.

Magermilch	Ultrafiltrat		Frauenmilch	Ultrafiltrat	
	ungekocht	15′ gekocht		ungekocht	15′ gekocht
%	%	%	%	%	%
			Δ.		
100	76,8	75,4	100	88,3	85,0
			N.		
100	8,0	8,8	100	38,5	26,1
			P_2O_5.		
100	36,3	35,9	100	74,4	67,4
			CaO.		
100	23,4	18,0	100	44,7	23,7

Wir sehen, daß auf den Gefrierpunkt das Kochen keinen Einfluß ausübt[1]) und daß die Phosphorsäure und der Stickstoff bei der Kuhmilch kaum, bei der Frauenmilch jedoch beträchtlich sinkt. Der Kalkgehalt des Ultrafiltrates wird bei beiden Milchen durch längeres Kochen vermindert, relativ stärker bei der Frauenmilch. Bei der Buttermilch ist eine Einwirkung durch das Kochen für keinen der untersuchten Werte festzustellen.

Was nun das physikalisch-chemische Verhalten beider Rohmilchen betrifft, so ist auch mit unserer Methode deutlich zu erkennen, daß in der Frauenmilch der nichtkolloide Rest-

[1]) Auffallend ist die erhebliche Verminderung der Gefrierpunktserniedrigung des Ultrafiltrates gegenüber dem Filtrans (gleichgültig ob ungekocht oder gekocht). Dieselbe findet teilweise ihre Erklärung in dem ziemlich hohen, für diese Ultrafiltration erforderlichen Druck von 6 Atmosphären (vgl. Burian, Arch. di fisiol. 37, 421 bis 425). Neben diesem spielen aber offenbar noch unbekannte Faktoren eine Rolle. Es geht dies daraus hervor, daß die Δ-Differenzen erheblich größer sind als bei den Burianschen Versuchen. Ferner daraus, daß der Unterschied des Δ bei Buttermilch etwa 0, bei Magermilch und Frauenmilch aber verschieden ist, trotzdem Δ des Filtrans gleich ist.

stickstoff[1]) wesentlich höher ist als in der Kuhmilch, und daß auch Phosphorsäure und Kalk in der Frauenmilch zu einem größeren Prozentsatze frei, d. h. nicht an große kolloide Komplexe gebunden, vorhanden sind als in der Kuhmilch. Der Reststickstoff besteht nach den Untersuchungen Rietschels u. a. zum größten Teil aus Harnstoff, daneben ist wahrscheinlich noch Ammoniak anwesend.

Die Buttermilch steht im Verhalten von Kalk und Phosphorsäure der Frauenmilch näher als der Kuhmilch, da fast der ganze Kalk und ein sehr großer Prozentsatz der Phosphorsäure frei ist. Dieses Verhalten der Buttermilch findet eine Erklärung durch die saure Gärung, die Phosphorsäure und Kalk „abspaltet". Ein Vorgang, wie er sich bei den anderen Milchen vermutlich erst im Magen abspielt.

---

[1]) Die stickstoffhaltigen Bestandteile, die nicht durch Phosphorwolframsäure fällbar sind.

Der Einfluß der Nahrung auf den Amylasegehalt des menschlichen Speichels.

Von

C. Lovatt Evans (Sharpey Scholar).

(Aus dem Physiologischen Institut des University College, London.)

(Eingegangen am 21. Dezember 1912.)

Die hier mitgeteilten, auf experimentellem Wege gewonnenen Ergebnisse können auf Vollständigkeit keinen Anspruch erheben. Ihr Beginn liegt schon einige Zeit zurück, doch da besondere Umstände den weiteren Fortgang und Ausbau der Arbeit verhindert haben, wollen wir nicht länger warten und sie in ihrem jetzigen, etwas fragmentären Zustande veröffentlichen.

Die Versuche betreffen die diastatische Kraft des Speichels beim Menschen unter verschiedenen Bedingungen, zu denen die Wirkung von verschiedener Kost und von Hunger gehört. Die von uns erhaltenen Resultate weichen in einigen Punkten von denjenigen früherer Forscher ab; einige, glauben wir, sind neu. Es wird allgemein angenommen, daß die Speichelabsonderung in bezug auf ihre stärkeverdauende Kraft unmittelbar vor einer Mahlzeit ihren Höhepunkt erreicht, und daß sofort nachher ein Minimum sich einstellt. Doch gerade über diesen Punkt herrscht Meinungsverschiedenheit. Einige Untersucher behaupten, daß Nahrungsaufnahme die diastatische Kraft des Speichels verringert [1] [2], während andere den entgegengesetzten Effekt als den richtigen hinstellen [3]. Eine dritte Partei spricht der Nahrung jeden Einfluß auf das Ergebnis ab; sie vertritt den

[1]) Hofbauer, Arch. f. Physiol. **65**, 503, 1897.

[2]) Chittenden und Richards, Amer. Journ. of Physiol. **1**, 461, 1898.

[3]) Tezner, Arch. internat. de Physiol. **1904/5**, 153.

Standpunkt, daß die schwankende Intensität der Speicheltätigkeit absolut nicht von dem Stadium der Verdauung abhängt[1]).

Nach der Meinung des Verfassers liegt der Grund dieser unstimmigen Resultate zum Teil darin, daß zur Ermittelung der diastatischen Kraft verschiedene Methoden benutzt worden sind. In einer früheren Arbeit habe ich einige von diesen Methoden einer Prüfung unterzogen und auf die hierbei möglichen Fehlerquellen hingewiesen[2])[3]).

Eine Methode, die bei genauer Untersuchung hinreichend zuverlässige Resultate liefert, ist bereits seinerzeit beschrieben worden[3]).

In der oben zitierten Veröffentlichung ist dargelegt worden, daß man mit Hilfe dieser Methode bessere Ergebnisse erlangt als mit der „Achromic point"-Methode, wie sie gewöhnlich gehandhabt wird. Inzwischen ist mir eine Arbeit von Vernon zur Kenntnis gekommen[4]), der behauptet, die „Achromic point"-Methode sei genau, wenn man auf Grund der Gleichung:

$$1{,}6 \text{ Enzymkonzentration} \times \text{Färbungszeit} = \text{konstant}$$

die Berechnung ausführt. Durch eigene Versuche konnte ich diese Behauptung bestätigen.

Methoden.

Der Speichel wurde zu diesen Versuchen entweder direkt dem Munde ohne unnötige Bewegung der Backen und der Zunge entnommen, oder mit Hilfe geeigneter Kanülen, die aus weichen Gummikathetern hergestellt waren, aus den Drüsengängen aufgefangen. Bei Gewinnung des Speichels aus der Mundhöhle, der einen gemischten Speichel darstellte, wurde der Mund mit Wasser und Zahnbürste sorgfältig $^1/_2$ Stunde vorher gereinigt. Ein solch beträchtlicher Zeitraum ist zwischen der Reinigung und der Probenahme nötig, da sonst Speichelverdünnung die Ergebnisse beeinträchtigen könnte.

---

[1]) Während der Drucklegung dieses Manuskriptes erschien in dieser Zeitschrift eine Arbeit von Hirata (47, 167). Unter Anwendung von Wohlgemuths Methode gelangte er zu Resultaten, die wesentlich von den hier mitgeteilten Ergebnissen abweichen. Die kritischen Bemerkungen betreffend die colorimetrischen Methoden, die anderen Orts bereits niedergelegt sind (Journ. of Physiol. 44, 220, 1912), beziehen sich ebenfalls auf die von Hirata mitgeteilten Resultate.

[2]) Lovatt Evans, Journ. of Physiol. 44, 220, 1912.

[3]) Derselbe, ebenda 44, 191, 1912.

[4]) Vernon, Journ. of Physiol. 27, 174, 1901.

In denjenigen Fällen, wo eine Speichelprobe möglichst bald nach der Mahlzeit erlangt werden mußte, entnahm man, nach Ausspülen des Mundes, 10 oder 15 ccm Speichel, der unbenutzt blieb; erst die darauffolgende Probe diente zur Untersuchung.

Sie betrug 7 bis 8 ccm. Davon wurden 5 ccm abgemessen, auf 50 ccm verdünnt und sofort durch Papier filtriert. Die Amylasemengen in der verdünnten Probe wurden dann bestimmt, indem 2 oder 3 ccm auf 50 ccm 2,5 $^0/_0$ iger Lösung löslicher Stärke 10 Minuten lang bei 45° einwirkten.

Die Verdauungslösung muß möglichst neutral sein. Da die Speichelmengen so geringe sind, ist es kaum nötig, sie zu neutralisieren. Wie gleich gezeigt werden wird, sind die Neutralisationswirkungen zu vernachlässigen. Dagegen ist die Neutralität der Stärke ein wesentliches Moment. Will man die besten Ergebnisse erhalten, so empfiehlt es sich, 0,5 g reines Asparagin als „Puffer" zu je 100 ccm Stärkelösung hinzuzufügen.

Stärkekleister ist nicht brauchbar; man muß immer eine Lösung von löslicher Stärke verwenden.

Die Einwirkung wird dann durch Zugabe von 0,5 ccm 5 n-NaOH unterbrochen[1]) und die Maltosemenge in der Digestion nach Bertrands[2]) Methode ermittelt. Die Maltosemengen stehen im direkten Verhältnis zu den vorhandenen Enzymmengen[3]), wenn die Verdauungsbedingungen dieselben sind.

In den unten folgenden Tabellen stellen die Amylasezahlen die in der Stärkelösung, nach Behandlung mit Speichel unter den obigen Bedingungen, vorhandene Maltose in Prozenten dar.

Schwankungen der diastatischen Kraft des Speichels im Laufe eines Normaltages.

Die Schwankungen in der Speichelaktivität im Laufe eines Tages erhellen aus der folgenden Tabelle, wo der Speichel von zwei normalen Versuchsobjekten alle 2 Stunden, 16 Stunden lang, untersucht wurde. Die Bestimmungen wurden sofort nach Sammlung der Proben ausgeführt.

---

[1]) Das Kochen ist nicht so gut. (Siehe Bayliss, „The Nature of Enzyme Action".)

[2]) Bertrand, Bull. des Sciences Pharm. 14, 7, 1907.

[3]) Lovatt Evans, l. c.

Tabelle I.

Zeit der Probenahme		Prozentgehalt an Maltose im Verdauungsgemisch	
Versuchsobjekt 1	Versuchsobjekt 2	Versuchsobjekt 1	Versuchsobjekt 2
2 Uhr nachm.	3 Uhr nachm.	0,711	0,927
4 " "	5 " "	0,590	0,127
6 " "	7 " "	0,506	0,858
(Mahlzeit um $6^1/_2$ Uhr)			
8 Uhr abends	9 Uhr abends	0,677	1,125
10 " "	11 " "	0,535	0,486
(Mahlzeit um $11^1/_2$ Uhr)			
12 Uhr nachts	1 Uhr nachts	0,643	0,585
2 " "	3 " "	0,337	0,57
Nr. 1 schläft von $3^1/_2$ bis 4 Uhr u. von 4 bis 6 Uhr { 4 Uhr morg.	5 " "	0,256	0,36
6 " "	7 " morgens	0,218	0,269
8 Uhr morgens	9 " "	0,477	0,487
(Mahlzeit um $8^1/_2$ Uhr)			
10 Uhr morgens	11 " "	0,599	1,013
12 " mittags	1 " mittags	0,477	0,575

Bei Betrachtung dieser Werte erkennt man, daß Nahrungsaufnahme eine ausgesprochene Wirkung auf die Speicheltätigkeit, und zwar in verstärkendem Sinne, ausübt. Bei der Versuchsperson 1 sinkt die Zahl während des Schlafes ganz bedeutend, um beim Erwachen wieder auf ein höheres Niveau zu steigen. In den meisten Fällen erfährt die Speichelfunktion nach der Mahlzeit einen intensiven Impuls. Fast dieselbe Wirkung ergibt sich aus den in der folgenden Tabelle zusammengestellten Versuchen, die an 7 verschiedenen Individuen ausgeführt wurden.

Tabelle II.

Versuchsperson	Prozentgehalt an Maltose in der Verdauungslösung	
	$^1/_2$ Std. vor der Mahlzeit gesammelter Speichel	1 Std. nach der Mahlzeit gesammelter Speichel
2	0,46	0,70
2	0,58	0,93
2	0,69	1,03
3	0,085	0,13
3	0,104	0,163
4	0,12	0,173
5	0,10	0,12
6	0,19	0,39
7	0,19	0,30
8	0,099	0,145

Aus den Ergebnissen dieser Versuche kann man den Schluß ziehen, daß das gesteigerte diastatische Vermögen des Speichels kurz nach Speisezufuhr eine regelmäßige Erscheinung bei normalen Menschen ist.

Es muß hervorgehoben werden, daß in allen Fällen die eingenommene Kost eine gemischte war, d. h. sie enthielt Eiweißkörper, Kohlenhydrate und Fette, wobei die Kohlenhydrate an Menge überwogen.

Die Wirkung des Hungerns.

Auf den ersten Blick wäre man vielleicht geneigt anzunehmen, daß die Wirkungen mehr oder weniger unabhängig von der Nahrungsaufnahme sind und regelmäßige Schwankungen darstellen, die ungefähr mit den gewöhnlichen Mahlzeiten zeitlich zusammenfallen. Daß dem nicht so ist, geht aus den verschiedenen Amylasemengen in einer Periode hervor, in der eine übliche Mahlzeit übergangen wird. Die Resultate von zwei solchen Versuchen finden sich in der nachfolgenden Tabelle.

Tabelle III.

Zeit	Diastatische Kraft (°/₀ Maltose)	
	Versuch 20 °/₀	Versuch 59 [1]) °/₀
12 Uhr mittags	1,04	0,218
1 „ nachm.	0,52	0,19
2 „ „	0,57	0,14
3 „ „	0,58	0,12
4 „ „	0,49	0,14
5 „ „	—	0,12
6 „ abends	—	0,14
7 „ „	—	0,14
8 „ „	—	0,14
8^{15} bis 8^{40} abds.	— (Mahlzeit)	—
9 Uhr abends	—	0,16
10 „ „	—	0,20
11 „ „	—	0,31

Die sonst um 1 Uhr eingenommene Mahlzeit fällt aus. Der Amylasegehalt des Speichels bleibt, wie ersichtlich, konstant bis kurz nach Einnahme von Nahrung (Vers. 59). Schon 20 Minuten nachher macht sich die übliche Wirkung geltend (9 Uhr

[1]) Die Werte bei Versuch 20 sind höhere als bei Versuch 59, da das Verhältnis zwischen Speichel und Stärke in beiden nicht dasselbe war.

abends). Das andauernde Sinken des Gehaltes von 12 Uhr bis 2 Uhr mittags beruhte wahrscheinlich auf einem Abschwellen des Höhepunktes, der nach dem um 8 Uhr verzehrten Frühstück eingetreten war.

Die Ursache der erhöhten Speichelwirkung nach Mahlzeiten.

Wir möchten die Tatsache nicht unerwähnt lassen, daß bei einer jeden von uns untersuchten Versuchsperson die vermehrte diastatische Kraft nach einer guten, gemischten Kost deutlich in Erscheinung getreten ist. Da diese Wirkung eine so ausnahmslose und beständige ist, beim Fortfallen der Mahlzeit zur regulären Zeit ausbleibt und immer wieder dann beobachtet wird, wenn Nahrung (eine gewöhnliche Mahlzeit) zu beliebiger Tages- oder Nachtzeit eingenommen wird, so ist das Phänomen ganz klar in irgendeiner Weise mit den normalen Verdauungsvorgängen verknüpft. Diesen Zusammenhang aufzudecken und damit die Ursachen der Schwankungen zu erforschen, scheint des Interesses wert. Es drängt sich natürlich die Frage auf, ob diese Wirkungen auf einer faktischen Vermehrung in der abgesonderten Enzymmenge des Parotis- oder Submaxillarisspeichels beruhen, oder ob sie einer relativ erhöhten Menge des Parotissekrets in dem gemischten Speichel oder einem noch für uns unerkannten Grunde zuzuschreiben sind. Die einzigen anderen in Frage kommenden Ursachen könnten sein: 1. Konzentration des Gesamtspeichels, die einige Stunden nach Nahrungsaufnahme andauert, 2. wechselnder Gehalt des Speichels an Salzbestandteilen, 3. Schwankungen in der „Reaktion" des Sekrets.

Wir wollen erst die drei letzten Möglichkeiten einer kritischen Prüfung unterziehen.

1. Schwankungen in der Speichelkonzentration.

Wenn die Konzentration des Speichels eine wechselnde wäre, so könnte sich dies auf zweierlei Weise kundgeben: a) der Gesamtgehalt würde an festen Bestandteilen steigen, b) die Speichelabsonderung würde nach einer Mahlzeit langsamer vor sich gehen als in nüchternem Zustande.

Daß weder die eine noch die andere Annahme die erhaltenen Ergebnisse restlos erklärt, geht aus den folgenden Tabellen

hervor, die Bestimmungen über die Mengen des abgesonderten Speichels, der festen Bestandteile, der Asche und der diastatischen Kraft von gesammelten Proben enthalten (Tabellen IV und V).

Tabelle IV.

Versuchsperson	Zeit	Feste Bestandteile %	Asche %	Amylase %	Vermehrung der festen Bestandteile %	Vermehrung der Asche %	Vermehrung der Amylase %
2	12^{30}	0,704	0,20	0,26	0,0	−30	50
2	2^{30}	0,704	0,14	0,40			
3	12^{30}	0,590	0,176	0,10	31	4	57
3	3^{00}	0,78	0,182	0,16			
4	12^{30}	0,52	0,14	0,12	8	21	44
4	2^{45}	0,56	0,17	0,17			
8	12^{30}	0,56	0,15	0,10	31	7	47
8	3^{00}	0,62	0,16	0,15			

In allen obigen Versuchen wurde die Mahlzeit um 1 Uhr mittags eingenommen. Wir sehen hier auf den ersten Blick, daß der veränderte Prozentgehalt an den gesamten festen Bestandteilen nicht der veränderten Speicheltätigkeit proportional ist. Es ist sogar die Möglichkeit der Annahme nicht ausgeschlossen, daß die Vermehrung an den gesamten festen Bestandteilen zum Teil auf im Speichel zurückgehaltene lösliche Stoffe nach einer Mahlzeit zu beziehen ist.

In der nächsten Tabelle sind die abgesonderten Speichelmengen nach und vor einer Mahlzeit in Zahlen wiedergegeben.

Tabelle V.

Zeit	Speichelmenge in 10 Minuten
6^{30}	15
6^{45}—7^{15}	Abendmahlzeit
7^{25}	18
8^{02}	16
8^{40}	14
12^{40}	8
1^{00}—1^{15}	Mittagsmahlzeit
1^{30}	9,1
2^{06}	12
3^{00}	12

Ähnlich lautende Resultate haben Chittenden und Richards[1]) betreffend die Speichelabsonderungsgeschwindigkeit nach Nahrungsaufnahme und die in ihm enthaltenen festen Bestandteile erhalten.

Alle diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß die Wirkung nicht auf eine bloße Speichelkonzentration zurückzuführen ist.

2. Veränderung in dem Gehalte der Salzbestandteile im Speichel.

Dieses Moment ist schon oben in der Tabelle IV berücksichtigt worden. Aus den wenigen ausgeführten Versuchen kann man keinen zwingenden Schluß in bezug auf die durch den veränderten Salzgehalt des Speichels bedingte Wirkung ziehen. Nach Chittenden und Richards' Angaben sind die Salze nach einer Mahlzeit an Zahl vermindert. Jedoch ist der Effekt für verschiedene Salze qualitativ verschieden [Cole[2]), Wohlgemuth[3]) und Bang[4])]. Daher ist jede Bestimmung der Gesamtasche der Proben ohne jeden Wert. Angenommen, man fände, daß die Vermehrung eines Salzes wie NaCl für die Wirkungen verantwortlich wäre, so würde die physiologische Bedeutung derselben durch einen solchen Befund sehr wenig verändert werden. Aus diesem Grunde haben wir vorläufig von einer weiteren Erforschung dieser Seite der Frage abgesehen. Die Haupttatsache ist die, daß der Speichel nach einer Mahlzeit, bestehend aus gemischter Kost, eine größere und nicht verminderte Einwirkung zeigt, sicherlich aber an Menge vermehrt ist.

3. Veränderungen in der Speichelreaktion.

Es steht nunmehr ohne Zweifel fest, daß, wie Chittenden und Richards (l. c.) bewiesen haben, die Alkalinität des Speichels durch Nahrungsaufnahme abgeschwächt wird. Doch haben Versuche gelehrt, daß diese Veränderung wenig oder gar keine Wirkung auf die Speicheltätigkeit ausübt, möglicherweise wegen der Gegenwart von amphoteren Elektrolyten.

---

[1]) l. c.

[2]) Cole, Journ. of Physiol. 30, 202, 1904.

[3]) Wohlgemuth, diese Zeitschr. 9, 10, 1908.

[4]) Bang, ebenda 32, 417, 1911.

Um den Einfluß des Reaktionswechsels genau festzustellen, wurden die Speichelproben in einigen Versuchen durch Zusatz von HCl neutralisiert.

Da die Chloride schon an und für sich fördernd auf das Speichelenzym wirken, wurden NaCl-Lösungen im umgekehrten Verhältnis zur addierten Säure hinzugefügt, um die Wirkung der letzteren aufzuheben. Auf diese Weise enthielten alle Proben schließlich dieselben, ihren natürlichen Gehalt an NaCl übersteigenden Mengen dieses Salzes. Das folgende Beispiel wird die Methode genügend veranschaulichen.

Tabelle VI.

Zeit	Speichel-volumen ccm	Vol. n/20-HCl-Zugabe ccm	Vol. n/20-NaCl-Zugabe ccm	Gesamt-Volumen[1]) ccm	Amylase (α-%ige Maltose) %
8⁰⁰ morgens	5	0,5	0,5	50	0,23
Frühstück um 8³⁰					
9⁰⁰ morgens	5	0,3	0,7	50	0,47
12³⁰ mittags	5	0,6	0,4	50	0,55
Mittag um 1¹⁵					
1⁴⁵	5	0,2	0,8	50	0,65
8⁰⁰ morgens	5	0,8	0,2	50	0,21
Frühstück um 8³⁰					
9¹⁵ morgens	5	0,5	0,5	50	0,47
1⁰⁰ mittags	5	0,6	0,4	50	0,37
Mittag um 1¹⁵					
1⁵⁰ mittags	5	0,6	0,4	50	0,47

Die in dem gemischten Speichel enthaltene Parotissekretmenge.

Da keine der bisher untersuchten Ursachen eine befriedigende Erklärung für die uns hier beschäftigende Erscheinung zu geben scheint, so können wir wohl mit ziemlicher Sicherheit den Grund in einer tatsächlichen Vermehrung der Enzymmenge sehen, die die Drüsen in einer bestimmten Zeit liefern oder — was auf dasselbe hinausläuft — in der gesteigerten Menge des im gemischten Speichel enthaltenen Parotissekrets. Unter jeder dieser beiden Bedingungen würde der endgültige Effekt in bezug auf die Verdauungskraft des Sekrets der gleiche

[1]) 3 ccm dieser Lösung wurden zur Verdauung und Amylasebestimmung benutzt.

sein. Doch schien es der Mühe wert, zu ermitteln, welche der beiden Eventualitäten den Ausschlag gibt. In den zu diesem Zwecke ausgeführten Versuchen wurde der Parotisspeichel gesondert mit Hilfe einer Kanüle entnommen und das Sekret der anderen Drüsen gleichzeitig aufgefangen. Die diastatische Kraft dieser Proben wurde dann bestimmt und mit derjenigen einer Probe gemischten Speichels, die kurz vor den gesondert gewonnenen Sekreten gesammelt worden war, verglichen. Diese Ergebnisse ermöglichten die Ermittlung der relativen Menge des Parotisspeichels und „anderen Speichels", die zusammen den gemischten ausmachen. Dieser Versuch wurde kurze Zeit nach einer Mahlzeit wiederholt und auf analoge Weise berechnet. Die Befunde sind unten tabellarisch zusammengestellt.

Tabelle VII.

Zeit	Speichel	Amylase	
12^{30}	Gemischt.	0,113	Der gemischte Speichel enthält 56 % Parotissekret und 45 % anderen Speichel.
12^{30}	Parotis	0,168	
12^{30}	Rest	0,043	
	Mittag um 1 bis 1^{30}		
3^{30}	Gemischt.	0,144	Der Gesamtspeichel enthält 51 % Parotissekret und 49 % anderen Speichel.
3^{40}	Parotis	0,223	
3^{40}	Rest	0,063	

Das Verhältnis zwischen dem Parotissekret und den anderen Bestandteilen des gemischten Speichels wurde in 4 Versuchen als ziemlich konstant gefunden; es schwankte zwischen 3,25 : 1 und 4,2 : 1.

Wie in dem oben angeführten Versuch gezeigt wird, erstreckt sich die erhöhte Intensität in der Verdauungskraft auf die Sekrete aller Drüsen. Der Parotisspeichel steigt von 0,168 auf 0,223, der gemischte Speichel, ohne das Parotissekret, von 0,043 auf 0,063. Das ist relativ eine größere Steigerung als bei der Parotis. So kommt es, daß das Verhältnis zwischen Parotis- und „Restspeichel"aktivität vor der Mahlzeit um wenig größer ist als nach derselben (3,9 vorher und 3,6 nachher). Die Steigerung in der Parotissekretion ist jedoch, was die absolute Menge betrifft, bei weitem die größte, und in diesem Umstand hauptsächlich müssen wir den Grund für die verstärkte Wirkung des gemischten Speichels sehen.

Die Wirkungsdauer.

Der erhöhte Amylasegehalt im Speichel beginnt gewöhnlich 15 bis 30 Minuten nach dem eingenommenen Mahl bemerkbar zu werden. Bei manchen Menschen erst später, doch tritt die Wirkung gewöhnlich innerhalb einer Stunde ganz scharf hervor. Sie steigt beständig 2 bis 3 Stunden lang an und klingt dann vor der nächsten Mahlzeit ab. Das veranschaulichen die in Tabelle I angeführten Ergebnisse und noch deutlicher die folgenden Versuche, wo die Aktivität des Sekrets jede halbe oder ganze Stunde bestimmt wurde.

Tabelle VIII.

Zeit	Amylase	Zeit	Amylase	Zeit	Amylase
11^{00}	0,66	8^{30}	0,58	11^{00}	1,05
11^{30}	0,63	9^{00} Mahlzeit		12^{00}	0,96
12^{00}	0,43	9^{30}	0,77	1^{00}	0,69
12^{30}	0,49	10^{30}	0,93	1^{30} Mahlzeit	
1^{00}	0,46	11^{30}	0,98	2^{00}	0,80
1^{30} Mittag				3^{00}	1,03
2^{30}	0,70			4^{00}	1,09
3^{00}	0,79			5^{00}	0,68

Bis jetzt ist man experimentell noch nicht an die Frage herangetreten, ob die Größe und Dauer der Steigerung in irgendeiner Weise zu der Menge der verzehrten Nahrung in Beziehung steht. Doch liegt die Vermutung nahe, daß sowohl Menge, als auch Art der Kost einen Einfluß auf das Resultat ausüben.

Zur Untersuchung der Beziehung zwischen Nahrungsaufnahme und Veränderung des Speichels liegen bisher nur zwei Arten von Versuchen vor. Es sind dies die Versuche mit Scheinfütterung und solche, bei denen die verabreichte Kost aus Eiweiß allein bestand.

Wirkung von „Scheinfütterung".

Wenn die Veränderungen, die wir hier erörtern, unter psychischem Einflusse stehen, so müßten sie nach „Scheinfütterung" ebenso prägnant erscheinen wie unter normalen Bedingungen. Die Natur des Problems bringt es mit sich, daß Scheinfütterungsversuche an Tieren, die unter Aufwand von

mäßigen Kosten beschafft werden können, nicht möglich sind. Aus diesem Grunde haben wir Menschen als Versuchsobjekte gewählt.

Der Verfasser ist sich dessen vollkommen bewußt, daß eine solche Versuchsmethode nicht einwandfrei ist und hofft, bei späterer Gelegenheit eine ähnliche Untersuchung an einem Tiere mit geeigneter Speichel- und Speiseröhrenfistel ausführen zu können. Die am Menschen gewonnenen Resultate sind in der untenstehenden Tabelle zusammengestellt.

Bei der „Scheinfütterung" wurde nun so vorgegangen, daß die übliche Kost in der gewöhnlichen Weise zerkaut, aber nicht heruntergeschluckt wurde. Zum Vergleich geben wir die Ergebnisse genau derselben Mahlzeit an, die bei Beginn und Ende des Experiments wie gewöhnlich aufgenommen und abgeschluckt worden waren.

Tabelle IX.

Zeit	Amylase
8^{00}	0,20
8^{15}	Mahlzeit
9^{15}	0,46
10^{15}	0,42
12^{45}	0,39
1^{00}	Scheinfütterung
1^{30}	0,26
2^{00}	0,28
3^{00}	Mahlzeit
4^{00}	0,43
11^{55}	0,305
12^{05}	Scheinfütterung
12^{45}	0,305
1^{05}	0,279
2^{30}	0,280

In jedem Falle bleibt die „Scheinfütterung" durchaus indifferent auf die Speicheltätigkeit, wofür die abnehmende Amylasemenge, genau so wie in den Versuchen ohne Nahrungsaufnahme (Tabelle III), ein Beweis ist. So liegt es klar auf der Hand, daß die Ursache in dem wirklichen Eintritt der Nahrung in den Magen begründet ist. Unser nächster Schritt ist also, die Wirkung verschiedener einzelner Nahrungsstoffe zu untersuchen.

Die Wirkung von Eiweiß.

In diesen Versuchen wurde möglichst fettarmes, gekochtes Fleisch an Stelle des hauptsächlich aus Kohlenhydraten bestehenden üblichen Mittags verabreicht; in den ersten beiden Versuchen ungefähr 80 g gekochte Ochsenzunge, in den beiden anderen 60 resp. 100 g am Rost gebratenes Rindfleisch. Letzteres war, wie wir nicht unerwähnt lassen möchten, im zweiten Falle mit einem kleinen Quantum Mehl, wie üblich, zubereitet worden. Dieser Umstand erklärt vielleicht die kleine Abweichung im Ergebnis.

Tabelle X.

Zeit	Amylase	Zeit	Amylase
12^{40}	0,294	12^{30}	0,265
1^{00}	Eiweißmahlzeit	1^{00}	0,225
1^{30}	0,277	1^{30}	0,210
2^{10}	0,277	1^{40}	Eiweißmahlzeit
2^{30}	60 g Cakes	2^{00}	0,210
	u. 100 ccm Wasser	2^{30}	0,240
3^{00}	0,503	3^{00}	0,230
		3^{30}	0,24
12^{40}	0,60	4^{00}	0,24
1^{10}	Eiweißmahlzeit	5^{20}	0,22
2^{00}	0,48		
2^{35}	0,45	12^{30}	0,23
3^{00}	0,35	1^{30}	Eiweißmahlzeit
3^{45}	0,39	2^{30}	0,32
		3^{30}	0,38
		4^{30}	0,44

Abgesehen vom letzten Falle hat die Eiweißmahlzeit, wie die obigen Zahlen lehren, keinen großen Einfluß auf die Amylasemenge im Speichel. Der geringe Anstieg, den wir in der dritten Versuchsreihe beobachten, ist im Vergleich mit den gewöhnlichen, nach gemischter Kost auftretenden Wirkungen ganz unbedeutend. Die bei gemischter Diät beschriebenen Effekte scheinen also nicht auf dem Eiweißgehalt der Nahrung zu beruhen.

Die Wirkung von Kohlenhydraten.

Die Aufnahme von Cakes oder anderer, wesentlich kohlenhydrathaltiger Nahrungsstoffe ist unverzüglich von dem typischen Effekt begleitet. Andererseits ist es uns nicht gelungen, nach Stärke- oder Dextrinlösungen die Wirkungen hervorzurufen.

Dies hat wohl zum größten Teil seinen Grund darin, daß Kohlenhydrate, wie Cannon[1]) gezeigt hat, nicht lange nach ihrem Eintritt im Magen verweilen. Wahrscheinlich würde die Steigerung der Wirksamkeit nach vorheriger Aufnahme von Fett zur Retention der Lösung im Magen nicht ausbleiben. Diese Modifikation ist jedoch nicht in den Versuchsplan einbezogen worden.

Bedeutung und Nutzen des schwankenden Amylasegehaltes.

In den letzten Jahren hat sich in der physiologischen Forschung eine immer größer werdende Tendenz geltend gemacht, die Regulierung der verschiedenen physiologischen Prozesse der gemeinsamen Einwirkung von nervösen und chemischen Faktoren zuzuschreiben. So haben wir bei der Atemmechanik eine nervöse Regulation und eine chemische mittels der Kohlensäure. Im Gefäßsystem unterstützt die Adrenalinsekretion der Nebennieren den nervösen Mechanismus in der Kontrolle des Tonus, wie klar aus der kürzlich erschienenen Arbeit von Anrep[2]) hervorgeht. Beim Verdauungssystem tritt die Wechselwirkung sogar noch eklatanter hervor. Je weiter wir uns vom Munde entfernen, desto geringer wird die nervöse Kontrolle, bis im Pankreas und Darm der chemische Mechanismus die führende Rolle übernimmt, wie die Untersuchungen von Bayliss und Starling[3]) erwiesen haben. Nach der Auffassung dieser Forscher muß der chemische Mechanismus als der primäre, die nervöse Kontrolle als eine spätere Entwicklung angesehen werden. Die Speicheldrüsen stehen vielleicht unter ausschließlich nervöser Herrschaft. Doch ist es denkbar, daß die in dieser Mitteilung beobachteten Erscheinungen Überreste eines primitiven Mechanismus sind, durch welchen die Absonderung der amyloclastischen Enzyme reguliert wurde.

Die Versuche legen die Vermutung nahe, daß durch die Produktion eines chemischen Reizstoffes im Magen oder vielleicht im oberen Abschnitt des Darmkanals der Ansporn zur erhöhten Speichelaktivität gegeben wird. Die Wirkung des chemischen Reizstoffes, wenn ein solcher existiert, ist sicherlich in großem Umfange dadurch verdeckt, daß die betreffenden

[1]) Cannon, Amer. Journ. of Physiol. 12, 387, 1904.
[2]) Anrep, Journ. of Physiol. 45, 307, 1912.
[3]) Bayliss und Starling, Proc. Roy. Soc. 73, 310, 1904.

Drüsen fast ununterbrochen tätig sind. Die anstachelnde Wirkung ist anscheinend darauf beschränkt, den Enzymgehalt im Sekret zu verändern, ohne die Absonderungsgeschwindigkeit zu beeinflussen. In diesem Zusammenhange erinnern wir an den von Edkins[1]) entdeckten Reizstoff des Magensaftes, der durch die Einwirkung von Speichelverdauungsprodukten, wie Dextrin, auf die Schleimhaut des Pylorus gebildet wird. Die Annahme ist wohl nicht von der Hand zu weisen, daß die Wirkungen in unseren Versuchen auf dem so entstandenen gastrischen Sekretin beruhen.

Die andere Frage, die bei dieser Betrachtung auftaucht, ist die, ob eine solche „Anpassung“, wenn sie wirklich spezifischen Charakter hat, von irgendwelchem Nutzen für den Organismus wäre. Es wird oft behauptet, daß die Speichelamylase, sobald die Speise in den Magen gelangt ist und mit dem sauren Magensaft sich vermischt, zerstört wird. Dem widersprechen jedoch die Beobachtungen Grützners[2]). Seiner Anschauung zufolge können die zuletzt hinuntergeschluckten Speisenteile ziemlich lange im Innern des Magens verweilen, ohne mit dem Magensaft in Berührung zu kommen. In diesem inneren Komplex, der in unserer regulären Kost aus einem beträchtlichen Anteil Kohlenhydrate besteht, konnte die Speichelverdauung 2, ja bis 3 Stunden lang vor sich gehen. Grützner hat tatsächlich nachgewiesen, daß im Rattenmagen die Amylase an dem Cardiaende einige Zeit nach der Mahlzeit zu finden ist.

Diese Fragen sind der experimentellen Forschung schwer zugänglich, und wegen dieser technischen Schwierigkeiten ist die Arbeit unterbrochen und in ihrer jetzigen unvollständigen Form veröffentlicht worden.

Der Verfasser spricht hierdurch den Herren Professor Starling und Dr. Plimmer seinen verbindlichen Dank für ihre bereitwillige Hilfe und Kritik bei der Arbeit aus.

Zusammenfassung.

1. Nach einer, aus den drei wichtigen Nährstoffen bestehenden Mahlzeit ist die Amylasemenge im Speichel erhöht.

---

[1]) Edkins, Journ. of Physiol. **34**, 133, 1906. — Edkins und Tweedy, ebenda **38**, 263, 1909.

[2]) Grützner, Arch. f. Physiol. **106**, 463, 1905.

Die Vermehrung setzt 20 bis 30 Minuten nach der Mahlzeit ein, hält 2 bis 3 Stunden an und erreicht schließlich ein Maximum. Dann klingt diese verstärkte Aktivität ab, bis die nächste Mahlzeit eingenommen wird.

2. Fällt eine Mahlzeit aus, so bleibt die Speicheltätigkeit unverändert, nachdem die Wirkungen der vorangegangenen Mahlzeit erloschen sind.

3. Bei „Scheinfütterung", wo die Kost gekaut, aber nicht geschluckt wird, beobachtet man keine Wirkung auf den Amylasegehalt im Speichel — er bleibt konstant wie beim Hunger.

4. Eine rein eiweißhaltige Mahlzeit bewirkt keine Verstärkung der Speichelfunktion.

5. Die leichteste Erklärung für diese Wirkungen ergibt sich unserer Meinung nach auf Grund der Annahme, daß sie auf einem im Magen, durch Einwirkung von Kohlenhydratverdauungsprodukten auf die Magenschleimhaut, gebildeten Hormon beruhen.

6. Die Hauptursache für die vermehrte Amylasemenge im Speichel ist die vergrößerte Enzymmenge des Parotisspeichels, der ungefähr die 4fache Einwirkungskraft des übrigen gemischten Speichels besitzt und fast die Hälfte seines Volumens ausmacht.

Über die das Diphtherietoxin entgiftende Wirkung der autolysierenden Leber.

Von

Amilcare Bertolini.

(Aus der Königl. medizinischen Klinik zu Genua.)

(Eingegangen am 11. Januar 1913.)

Kurze Zeit nach den Untersuchungen von Billard[1]) über die Wirkung des Leberautolysates auf verschiedene Gifte (Kobragift, Tetanustoxin, Schlangengift, Cocain, Strychnin) veröffentlichte Barlocco[2]) seine eigenen Erfahrungen, mit denen er die Zerstörung der toxischen Wirkung des Diphtherietoxins bei hinreichend langer Berührung mit autolysierender Hundeleber klarlegte.

Ich habe diese Experimente nachprüfen wollen und dazu Ochsenleber verwendet, indem ich das nötige Leberstück von dem übrigen Organ auf sterilem Wege abtrennte, mit der Schere zerschnitt, in einem Mörser zerrieb und durch ein feines Metallnetz kolierte. Jeder Vorgang wurde natürlich mit der größten aseptischen Vorsicht ausgeführt.

Das mir vom Maraglianoschen Institut für Infektionskrankheiten in Genua liebenswürdigerweise gelieferte Diphtherietoxin wurde von mir selbst austitriert: 0,035 ccm Toxin töteten in 24 Stunden ein Meerschweinchen von 300 g. Ich gebrauchte Meerschweinchen im Gewicht von 300 bis 350 g.

Ich bereitete eine so zusammengestellte Mischung:

Ochsenleber	50 ccm
Diphtherietoxin	7 „
0,9 %ige Kochsalzlösung . . .	40 „
Toluol	3 „

Jeder Kubikzentimeter enthält eine tödliche Dosis.

---

1) Billard, Compt. rend. Soc. Biol. **1911**, 623.

2) Barlocco, Ann. Ist. Maragliano **4**, Heft 4, 1910; Centralbl. f. Bakt. **58**, 1911; **60**, 1911; Pathologica **1912**, Nr. 86.

Einen Teil dieser Mischung spritzte ich gleich als Kontrollprobe einigen Tieren ein; einen anderen Teil bewahrte ich im Brutschrank bei 37° auf, um ihn nach verschiedenen Zeiträumen bei anderen Tieren zu verwenden.

a) Einspritzung der frisch hergestellten Mischung.

Meerschw. Nr. 1, 0,5 ccm (1 t. D.), stirbt an Toxihämie in 48 Std.
" " 2, 1,0 " (2 t. D.), " " " " 48 "
" " 3, 1,5 " (3 t. D.), " " " " 36 "
" " 4, 2,0 " (4 t. D.), " " " " 24 "

b) Einspritzung der 12 Stunden im Brutschrank gebliebenen Mischung.

Meerschw. Nr. 5, 0,5 ccm (1 t. D.), lebt
" " 6, 1,0 " (2 t. D.), "

c) Einspritzung der 24 Stunden im Brutschrank gebliebenen Mischung.

Meerschw. Nr. 7, 0,5 ccm (1 t. D.), lebt
" " 8, 1,0 " (2 t. D.), "
" " 9, 1,5 " (3 t. D.), "
" " 10, 2,0 " (4 t. D.), "

d) Einspritzung der 36 Stunden im Brutschrank gebliebenen Mischung.

Meerschw. Nr. 11, 0,5 ccm (1 t. D.), lebt
" " 12, 1,0 " (2 t. D.), "
" " 13, 1,5 " (3 t. D.), "
" " 14, 2,0 " (4 t. D.), "

e) Einspritzung der 48 Stunden im Brutschrank gebliebenen Mischung.

Meerschw. Nr. 15, 1,0 ccm (2 t. D.), lebt
" " 16, 1,5 " (3 t. D.), "
" " 17, 2,0 " (4 t. D.), stirbt nach 6 Tagen (?)
" " 18, 2,5 " (5 t. D.), " " 6 " (?)

f) Einspritzung der 60 Stunden im Brutschrank gebliebenen Mischung.

Meerschw. Nr. 19, 1,5 ccm (3 t. D.), lebt
" " 20, 2,0 " (4 t. D.), "
" " 21, 2,5 " (5 t. D.), stirbt nach 18 Std. (?)
" " 22, 3,0 " (6 t. D.), lebt

g) Einspritzung der 72 Stunden im Brutschrank gebliebenen Mischung.

Meerrchw. Nr. 23, 1,5 ccm (3 t. D.), lebt
" " 24, 2,0 " (4 t. D.), stirbt nach 12 Std. (?)
" " 25, 2,5 " (5 t. D.), " " 4 Tagen (?)
" " 26, 3,0 " (6 t. D.), " " 2 " (?)

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß die Mischung starke toxische Wirkung zeigte, wenn ich sie gleich nach der Anfertigung den Tieren einspritzte; daß sie aber nach 12- bis 72stündiger Autolyse keine toxische Wirkung mehr ausübte, weil die Tiere entweder am Leben blieben oder, wenn sie starben, sie wegen anderer Ursachen als wegen diphtherischer Toxihämie verendeten, wie aus der Autopsie ersichtlich war. Die Todesursache muß vielleicht in der großen eingespritzten Menge der bei der Leberautolyse entstandenen Stoffe gesucht werden. Da ich gleichzeitig mit jeder tödlichen Dosis 0,25 ccm autolysierender Ochsenleber einspritzte, so führte ich mit 4 bis 6 tödlichen Dosen 1 bis 1,5 ccm Ochsenleber gleichzeitig den Tieren ein. Auf diese so große Quantität während 72 Stunden im Brutschrank behandelter Ochsenleber muß wahrscheinlich der Tod der Tiere zurückgeführt werden (Meerschweinchen Nr. 24, 25 und 26), während dieselbe, aber nur 24 bis 36 Stunden im Brutschrank gebliebene Menge die Tiere am Leben ließ. Nach dieser Zeit sind offenbar die Spaltprodukte der Leberautolyse nur in geringerer Menge vorhanden.

Um diesen unerwünschten Tod der Tiere zu vermeiden, habe ich in verschiedenen, mit Glasstöpsel verschlossenen Gefäßen verschiedene Mischungen bereitet, die mit zunehmenden Dosen von Diphtherietoxin 0,50 ccm (Mischungen *a*, *b*, *c*) oder 0,25 ccm (*a'*, *b'*, *c'*) Leber in 1 ccm der Mischung enthielten. Das ist aus der folgenden Tabelle ersichtlich:

	Mischung					
	a ccm	*b* ccm	*c* ccm	*a'* ccm	*b'* ccm	*c'* ccm
Ochsenleber	10,0	10,0	10,0	5,0	5,0	5,0
Diphtherietoxin	2,1	3,4	4,9	1,4	2,1	2,8
0,9 %ige Kochsalzlösung	5,9	2,6	3,1	11,6	10,9	10,2
Toluol	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0

1 ccm der Mischungen *a*, *b* und *c* enthält 3, 5 und 7 tödliche Dosen und je 0,50 ccm Ochsenleber; 1 ccm der Mischungen *a'*, *b'* und *c'* enthält 2, 3 und 4 tödliche Dosen und 0,25 ccm Ochsenleber.

Hier folgen die mit der Einspritzung dieser Mischungen erhaltenen Ergebnisse.

a) Einspritzung der 24 Stunden im Brutschrank gebliebenen Mischung.

Meerschw. Nr. 27, 1,0 ccm von *a* (3 t. D.), lebt
" " 28, 1,0 " " *b* (5 t. D.), "
" " 29, 1,0 " " *c* (7 t. D.), "

Meerschw.	Nr. 30,	1,0	ccm	von	*a'*	(2 t. D.),	lebt
"	" 31,	1,0	"	"	*b'*	(3 t. D.),	"
"	" 32,	1,0	"	"	*c'*	(4 t. D.),	"

b) **Einspritzung der 48 Stunden im Brutschrank gebliebenen Mischung.**

Meerschw.	Nr. 33,	1,0	ccm	von	*a*	(3 t. D.),	lebt
"	" 34,	1,0	"	"	*b*	(5 t. D.),	"
"	" 35,	1,0	"	"	*c*	(7 t. D.),	"
"	" 36,	1,0	"	"	*a'*	(2 t. D.),	"
"	" 37,	1,0	"	"	*b'*	(3 t. D.),	"
"	" 38,	1,0	"	"	*c'*	(4 t. D.),	"

c) **Einspritzung der 72 Stunden im Brutschrank gebliebenen Mischung.**

Meerschw.	Nr. 39,	1,0	ccm	von	*a*	(3 t. D.),	lebt
"	" 40,	1,0	"	"	*b*	(5 t. D.),	"
"	" 41,	1,0	"	"	*c*	(7 t. D.),	"
"	" 42,	1,0	"	"	*a'*	(2 t. D.),	"
"	" 43,	1,0	"	"	*b'*	(3 t. D.),	"
"	" 44,	1,0	"	"	*c'*	(4 t. D.),	"

Auch aus meinen Untersuchungen geht klar hervor, daß die toxische Wirkung des mit autolysierender Ochsenleber in Berührung gebrachten Toxins vollständig verloren geht. Wieviel tödliche Dosen in einem gewissen Zeitraum von einer gewissen Menge autolysierender Ochsenleber inaktiviert werden können, habe ich nicht näher untersucht, weil dies für meine Aufgabe nicht direkt nötig war. Aus meinen Versuchen ersieht man aber, daß 0,50 ccm Ochsenleber imstande sind, wenigstens 7 tödliche Dosen zu inaktivieren.

* * *

Nachdem die Zerstörung der Toxicität des Diphtherietoxins durch die bei der Autolyse der Ochsenleber entstandenen Stoffe festgestellt war, war es von großem Interesse, nach den wirksamen Faktoren zu forschen. Zuerst hatte **Billard**[1]) der Leberkatalase die antitoxische Wirkung zuerkannt; dann sprach **Barlocco** die Hypothese aus, daß die allmählich abnehmende Toxicität des Diphtherietoxins auf die fortschreitenden chemischen Veränderungen des Milieus während der Autolyse zurückzuführen sei.

Durch diese Arbeit beabsichtige ich zu erforschen, welche

---

[1]) **Billard** und **Dechambre**, Compt. rend. Soc. Biol. 69, 454, 1910.

der beiden Hypothesen die richtige ist, und nach dem folgenden Plan vorzugehen:

a) Zuerst sollte der prozentige Aciditätsgrad der autolysierenden Mischung nach verschiedener Zeit gemessen und eine Salzsäure- und Milchsäurelösung mit derselben Acidität bereitet werden. Daraus sollte man ersehen, ob diese Lösungen imstande sind, einen Einfluß auf die Toxicität des Diphtherietoxins auszuüben.

b) Außerdem sollte Ochsenleber mit Diphtherietoxin der Autolyse unterworfen werden und von Zeit zu Zeit die sich fortwährend bildende Säuremenge mit Natronlauge neutralisiert werden. Nach verschiedener Zeit wird dann die Toxizität des so behandelten Diphtherietoxins geprüft.

c) Ferner sollte der Einfluß, den die nach der von Battelli und Stern[1]) vorgeschlagenen Methode rein hergestellte Leberkatalase auf die toxische Wirkung des Diphtherietoxins ausübt, ausgeprobt werden.

d) Da es möglich ist, tödliche Dosen von Toxinen und sehr stark wirkenden Alkaloiden (Tetanustoxin, Strychnin, Curare usw.) vermittelst der autolysierenden Leber unwirksam zu machen, kann man nach Billard hoffen, daß man eines Tages dahin gelangen wird, eine Immunität gegen gewisse Intoxikationen zu erhalten (er selbst behält sich vor, mit dem von Abelous gegen Epilepsie empfohlenen Curare in dieser Beziehung Untersuchungen anzustellen). Ich beabsichtigte nun zu erforschen, ob es mit einem durch die Leberautolyse mehr oder minder angegriffenen Toxin möglich ist, einen jeweiligen Immunitätsgrad bei den Tieren zu erreichen.

Erste Versuchsanordnung.

1. Einfluß einer Salzsäurelösung mit dem Aciditätsgrad gleich jenem der auf S. 451 angegebenen und 72 Stunden im Brutschrank belassenen Mischung.

Um den prozentigen Aciditätsgrad jener Mischung zu messen, habe ich sie mit $^{n}/_{10}$-NaOH-Lösung und mit Lackmuspapier (Merck) titriert. Solche Titrierung habe ich mehrmals wiederholt, weil wegen der Farbe der Mischung ein Irrtum leicht möglich war. Ich sah, daß 20 ccm der 72 Stunden im Brutschrank gebliebenen

---

[1]) Battelli und Stern, Compt. rend. Soc. Biol. 57, 374, 1904.

Mischung *a*	14,38 ccm	$^{n}/_{10}$-NaOH-Lösung	entsprachen
„ *b*	14,88 „	„	„
„ *c*	18,68 „	„	„

d. h. durchschnittlich 15 ccm $^{n}/_{10}$-NaOH-Lösung.

Ich bereitete deshalb und stellte in den Brutschrank die folgendermaßen zusammengestellte Mischung:

$^{n}/_{10}$-HCl-Lösung	15,0 ccm
Diphtherietoxin	1,4 „
0,9 %ige NaCl-Lösung . . .	1,6 „
Toluol	2,0 „

von der 1 ccm 2 tödliche Dosen enthielt.

a) Einspritzung der 48 Stunden im Brutschrank gebliebenen Mischung.

Meerschw. Nr. 45, 0,5 ccm (1 t. D.), lebt
„ „ 46, 1,0 „ (2 t. D.), „
„ „ 47, 1,5 „ (3 t. D.), stirbt nach 4 Tagen (?).

b) Einspritzung der 72 Stunden im Brutschrank gebliebenen Mischung.

Meerschw. Nr. 48, 1,0 ccm (2 t. D.), lebt
„ „ 49, 1,5 „ (3 t. D.), „
„ „ 50, 2,0 „ (4 t. D.), „
„ „ 51, 2,5 „ (5 t. D.), „
„ „ 52, 3,5 „ (7 t. D.), „

2. Einfluß einer Milchsäurelösung mit dem früheren Aciditätsgrad.

Um in meinen Untersuchungen eine schwächere Säure zu verwenden, habe ich die Salzsäure durch die Milchsäure ersetzt.

a) Einspritzung der 24 Stunden im Brutschrank gebliebenen Mischung.

Meerschw. Nr. 53, 0,5 ccm (1 t. D.), lebt
„ „ 54, 1,0 „ (2 t. D.), „
„ „ 55, 1,5 „ (3 t. D.), „

b) Einspritzung der 48 Stunden im Brutschrank gebliebenen Mischung.

Meerschw. Nr. 56, 1,0 ccm (2 t. D.), lebt
„ „ 57, 1,5 „ (3 t. D.), „
„ „ 58, 2,0 „ (4 t. D.), „
„ „ 59, 2,5 „ (5 t. D.), „

c) Einspritzung der 72 Stunden im Brutschrank gebliebenen Mischung.

Meerschw. Nr. 60, 1,5 ccm (3 t. D.), lebt
„ „ 61, 2,5 „ (5 t. D.), „
„ „ 62, 3,5 „ (7 t. D.), „
„ „ 63; 4,5 „ (9 t. D.), „

8. Einfluß einer Lösung, enthaltend dieselbe Menge von Milchsäure, wie jene, die in der autolysierenden 48 Stunden im Brutschrank gebliebenen Leber vorhanden ist.

Stein[1]) beobachtete, daß in 48 bis 72 Stunden aus 10 g autolysierender Leber eine 1,17 bis 2,55 ccm $^{n}/_{10}$-NaOH-Lösung entsprechende Menge Milchsäure sich bildet. Da die von mir gebrauchte Mischung von Leber mit Toxin genau 10 g Leber enthielt, so habe ich das Diphtherietoxin mit einer Milchsäurelösung vermischt, die dieselbe Menge von Milchsäure enthielt, wie jene, die nach den Steinschen Untersuchungen sich aus 10 g 48 Stunden im Brutschrank gebliebener Leber gebildet hatte. Diese Lösung hat zweifellos eine geringere Acidität als jene der von mir gebrauchten Lebermischung, weil es bekannt ist, daß während der Autolyse neben der Milchsäure noch andere Säuren aus der Leber sich bilden.

Die Zusammensetzung der von mir verwendeten Leber war:

$^{n}/_{10}$-Milchsäurelösung .	2,5 ccm
Diphtherietoxin . . .	1,4 „
0,9%ige NaCl-Lösung .	14,1 „
Toluol	2,0 „

1 ccm enthält 2 tödliche Dosen.

a) Einspritzung der frisch hergestellten Mischung.

Meerschw. Nr. 64,	0,5 ccm	(1 t. D.),	lebt
„ „ 65,	1,0 „	(2 t. D.),	„
„ „ 66,	1,5 „	(3 t. D.),	„
„ „ 67,	2,0 „	(4 t. D.),	stirbt an Toxihämie
„ „ 68,	2,5 „	(5 t. D.),	„ „ „

b) Einspritzung der 24 Stunden im Brutschrank gebliebenen Mischung.

Meerschw. Nr. 69,	1,0 ccm	(2 t. D.),	lebt
„ „ 70,	1,5 „	(3 t. D.),	„
„ „ 71,	2,0 „	(4 t. D.),	„
„ „ 72,	2,5 „	(5 t. D.),	„
„ „ 73,	3,0 „	(6 t. D.),	„
„ „ 74,	3,5 „	(7 t. D.),	„

c) Einspritzung der 48 Stunden im Brutschrank gebliebenen Mischung.

Meerschw. Nr. 75,	2,0 ccm	(4 t. D.),	lebt
„ „ 76,	2,5 „	(5 t. D.),	„
„ „ 77,	3,0 „	(6 t. D.),	„
„ „ 78,	3,5 „	(7 t. D.),	„

Durch diese Versuche wird die mächtige Wirkung, welche die Säuren auf die Toxicität des Diphtherietoxins auszuüben fähig sind, bestätigt. Die Tiere — außer dem Meerschweinchen

[1]) Stein, diese Zeitschr. **40**, 486.

Nr. 47, das aus unbekannter Ursache verendete, ohne daß sich bei der Autopsie spezifische toxihämische Organveränderungen zeigten — blieben alle am Leben, wenn das Toxin 24 bis 48 Stunden in Berührung mit den angegebenen Salz- oder Milchsäurelösungen gelassen wurde, eingerechnet auch jene Lösung von Milchsäure, die so viel Milchsäure enthält, wie sie in 48 Stunden aus 10 g zur Autolyse unterworfener Leber sich bildet. Diese Mischung verursachte den Tod der Meerschweinchen Nr. 67 und 68 (die 4 und 5 tödliche Dosen erhielten); aber die Todesursache ist leicht erklärlich, weil infolge des Vorhandenseins von so starken Mengen Toxins, die zur Absorption von tödlichen Dosen nötige Zeit kürzer war als die zur Neutralisation des Toxins durch die Säure. In der Tat mit denselben und mit noch größeren Mengen blieben die Meerschweinchen am Leben, wenn ich die Mischung anwandte, nachdem sie 24 bis 48 Stunden bei 37^{0} geblieben war.

Zweite Versuchsanordnung.

Um den auf die Toxicität des Diphtherietoxins ausgeübten Einfluß der in der auf S. 454 verwendeten Mischung mit demjenigen derselben Mischung zu vergleichen, wenn man darauf achtet, daß die chemische Reaktion fortwährend neutral bleibt, kontrollierte und korrigierte ich alle 2 Stunden mit konzentrierter NaOH-Lösung die chemische Reaktion derselben Mischung.

a) Einspritzung der 24 Stunden im Brutschrank gebliebenen Mischung.

Meerschw.	Nr. 79,	1,0 ccm	(1 t. D.),	stirbt	nach	5 Tagen	an	Toxihämie
„	„ 80,	2,0 „	(2 t. D.),	„	„	2 „	„	„
„	„ 81,	3,0 „	(3 t. D.),	„	„	2 „	„	„

b) Einspritzung der 48 Stunden im Brutschrank gebliebenen Mischung.

Meerschw.	Nr. 82,	1,0 ccm	(1 t. D.),	stirbt	nach	2 Tagen	an	Toxihämie
„	„ 83,	2,0 „	(2 t. D.),	„	„	1 Tag	„	„
„	„ 84,	3,0 „	(3 t. D.),	„	„	18 Std.	„	„
„	„ 85,	4,0 „	(4 t. D.),	„	„	15 „	„	„

Aus diesen Tierversuchen geht hervor, daß, wenn man acht gibt, daß die Reaktion der Mischung fortwährend neutral bleibt, die Toxicität des Diphtherietoxins, auch wenn die eingespritzte tödliche Dosis 24 bis 48 Stunden im Brutschrank geblieben war, unverändert bleibt.

Dritte Versuchsanordnung.

Um die Wirkung der nach den Battelli und Sternschen Vorschriften rein bereiteten Leberkatalase auf die Toxicität des Diphtherietoxins zu prüfen, brachte ich eine bestimmte Menge Leberkatalase in Berührung mit verschiedenen Toxinlösungen, die verschiedene Mengen von tödlichen Dosen enthielten.

Die Menge der zu gebrauchenden Leberkatalase muß möglichst dieselbe sein, wie diejenige der auf S. 454 verwendeten Lebermenge. Aus den Battellischen Versuchen ist es bekannt, daß die Ochsenleber fast dieselbe Menge von Katalase wie die Pferdeleber enthält und daß 3 kg Pferdeleber durchschnittlich 20 g Katalasenpulver zu liefern imstande sind. Deshalb enthielt die in meinen Versuchen gebrauchte Menge von 0,5 g Ochsenleber 0,0033 g Katalasenpulver. Da man bei dessen Herstellung ungefähr $^7/_8$ der ganzen Katalasen verliert, so können wir sagen, daß 0,5 g Ochsenleber ungefähr 0,0033 g Katalasenpulver enthalten und die frisch hergestellte und die 24 und 48 Stunden im Brutschrank gebliebene Mischung von solcher Menge Leberkatalasen und von 1, 3, 5, 7 tödlichen Dosen Diphtherietoxins in die Tiere eingespritzt werden.

Nach Billard entfaltet die Katalase ihre antitoxische Wirkung nur beim Vorhandensein eines Komplementes (Pilz- oder Lattichextrakt). Ich spritzte einen aus „boletus aedulis“ nach den Billardschen Vorschriften bereiteten Extrakt in der Menge von 0,5, 1,0, 1,5 und 2,0 ccm Meerschweinchen ein; da aber der Tod aller Tiere in 12 bis 24 Stunden erfolgte, so habe ich darauf verzichtet, einen solchen Extrakt anzuwenden und habe die Wirkung der Katalase ohne Komplement geprüft.

a) Einspritzung der frisch hergestellten Katalase-Toxinmischung.

Meerschw.	Nr. 86,	1 t. D. + 0,033 g	Katalasenpulver,	stirbt an Toxihämie
„	„ 87,	2 t. D. + 0,033 g	„	„ „ „
„	„ 88,	3 t. D. + 0,033 g	„	„ „ „

b) Einspritzung der 24 Stunden im Brutschrank gebliebenen Mischung.

Meerschw.	Nr. 89,	1 t. D. + 0,033 ccm	Katalasenpulver,	stirbt an Toxihämie
„	„ 90,	2 t. D. + 0,033 „	„	„ „ „
„	„ 91,	3 t. D. + 0,033 „	„	„ „ „

c) Einspritzung der 48 Stunden im Brutschrank gebliebenen Mischung.

Meerschw.	Nr. 92,	1 t. D. + 0,033 ccm	Katalasenpulver,	stirbt an Toxihämie
„	„ 93,	2 t. D. + 0,033 „	„	„ „ „
„	„ 94,	3 t. D. + 0,033 „	„	„ „ „

Aus diesen wie aus den schon angegebenen Versuchen Billards geht klar hervor, daß der Hepatokatalase allein keine das Diphtherietoxin entgiftende Wirkung zuerkannt werden kann. Es liegt in meiner Absicht, diese Experimente mit

Komplementzusatz weiter zu verfolgen. Die Ergebnisse der in den anderen Versuchsanordnungen angegebenen Versuche sind ja hinreichend — wie später ersichtlich sein wird —, um sich ein Urteil über die behandelte Frage zu bilden.

Vierte Versuchsanordnung.

Ist die Vorbehandlung mit einer Mischung von Ochsenleber und Diphtherietoxin fähig, die Tiere gegen Diphtherietoxin zu immunisieren? Um diese Frage zu beantworten, injizierte ich den Meerschweinchen Nr. 28 und 29 eine tödliche Dosis Diphtherietoxins 10 Tage nach der ersten Einspritzung; Meerschweinchen Nr. 33, 34 und 35 nach 15 Tagen. Alle starben und zeigten charakteristische toxihämische Organveränderungen. In derselbee Weise verendeten die 15 Tage nach der ersten Einspritzung mit einer tödlichen Dosis injizierten Tiere Nr. 58, 59 und 60.

Es ist daher durchaus berechtigt zu sagen, daß die Behandlung mit in der oben angegebenen Weise inaktiviertem Toxin keine immunisierende Wirkung auszuüben imstande ist.

* * *

Es ist durch meine Versuche bewiesen, daß eine Lösung, die dieselbe Menge von Milchsäure enthält, wie jene, die sich aus 0,5 g 48 Stunden der Autolyse unterworfener Leber bildet, auf die Toxicität des Diphtherietoxins dieselbe Wirkung entfaltet, wie 0,5 g autolysierende Ochsenleber.

Es ist außerdem noch bewiesen, daß, während die Toxicität des Diphterietoxins von autolysierender Ochsenleber inaktiviert wird, sich die Toxicität unverändert erhält, wenn man die aus der Leber während der Autolyse sich bildende Säure neutralisiert.

Es ist andererseits bekannt, daß das Vorhandensein von H-Ionen auch in größter Verdünnung die Katalasenwirkung verhindert [Oppenheimer[1]), Senter[2]), Faitelowitz[3])], während die OH-Ionen beschleunigend wirken [Jacobsohn[4]), Euler[5])]. Das zeigt uns daß, wenn man die entgiftende Wirkung der im Leberautolysat enthaltenden Katalasen anerkennen wollte, sie bei schwach alkalischer Reaktion des Milieus

[1]) Oppenheimer, Handb. d. Biochem., Jena, 1, 579, 1909.

[2]) Senter, Zeitschr. f. physiol. Chem. 44, 257, 1903.

[3]) Faitelowitz, Inaug.-Diss., Heidelberg 1904.

[4]) Jacobsohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. 16, 340, 1892.

[5]) Euler, Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 7, 1, 1906.

die Toxicität des Diphtherietoxins zerstören müßten, während im Gegensatz dazu bei saurer Reaktion die Toxicität unverändert bleiben sollte.

Im Gegenteil geht aber aus meinen Versuchen hervor, daß die Zerstörung der Toxicität von Diphtherietoxin nur dann erfolgt, wenn die Katalase wegen der sauren Reaktion des Milieus seine Wirkung nicht entfalten kann, während die Toxicität unverändert bleibt, wenn sie bei schwach alkalischer Reaktion am besten wirken kann. Daraus muß man schließen, daß die entgiftende Wirkung der autolysierenden Leber von dem Vorhandensein der sich allmählich bildenden H-Jonen abhängt.

Ohne die Ergebnisse der experimentellen Versuche mit Bestimmtheit auf die der menschliche Pathologie übertragen zu wollen, geht aus den festgestellten Tatsachen folgendes hervor:

1. Diphtherietoxin wirkt wie jedes andere Toxin auf die Autolyse beschleunigend (Barlocco);
2. die beschleunigte Autolyse erzeugt saure Stoffe, die einen entgiftenden Einfluß auf die Toxicität des Diphtherietoxins geltend machen.

Vielleicht kann man den teleologischen Schluß ziehen, daß ein den Organismus vor Intoxikation schützender Vorgang vorliegt.

Das durch das Leberautolysat inaktivierte Diphterietoxin ist durchaus nicht fähig, jeweilig immunisierende Wirkung auszuüben.

Über den Einfluß einiger Herzmittel auf die Kurve des Elektrokardiogramms.

Von

A. Bickel und Mich. Pawlow.

(Aus der experimentell-biologischen Abteilung des Kgl. Pathologischen Instituts der Universität Berlin.)

(Eingegangen am 12. Januar 1913.)

Mit 4 Tafeln.

In einer früheren Arbeit hat der eine von uns (B.) in Gemeinschaft mit A. Tsividis[1]) den Einfluß der Digitaliskörper auf den Ablauf der Kurven des Elektrokardiogramms studiert und gefunden, daß die Änderung, die diese Kurve durch die genannten Stoffe erfährt, abhängt von der Dosierung und der Zeit der Einwirkung. Es ergab sich unter anderem, daß kleinere Dosen vielfach eine Tendenz der Zacken des Elektrokardiogramms zur absoluten oder relativen Vergrößerung herbeiführen, größere Dosen aber sowohl eine absolute, wie auch relative Verkleinerung sämtlicher Zacken bewirken neben einer Vergrößerung von Herzphase und Herzpause.

Auch andere, der Digitalisgruppe nahestehende Substanzen wurden bereits untersucht. Selenin[2]) studierte den Einfluß folgender Körper auf das Elektrokardiogramm: Strophanthin, Helleborein, Convallamarin und Adonidin und sah bei den toxischen Dosen vor dem Endstadium eine Vergrößerung vor allem der *F*-Zacke, während die *J*-Zacke kleiner wurde.

Wir verfügen über 4 Versuche an Hunden, von 4,2 bis 6,5 kg, denen wir Strophanthin (kryst. Thoms) in Dosen von 0,1, 0,2, 1,0 mg intravenös injiziert hatten. Die letzte Dosis, die dem Hunde von 4,2 kg verabreicht wurde, führte innerhalb 10 Minuten zum Tode des Tieres.

---

[1]) Diese Zeitschr. **45**, 1912.

[2]) Arch. f. d. ges. Physiol. **143**, 1911.

Wie aus den Tabellen I, II und III hervorgeht, kann nach den niedrigen Strophanthinangaben von 0,1 und 0,2 mg schon eine absolute und relative Verkleinerung der *F*-Zacke auftreten bei gleichbleibenden übrigen Zacken.

Tabelle I.

Strophanthin 0,0001. Hund 5500 g.

	J mm	*Jp* mm	*A* mm	*F* mm	Herzphase $^1/_{10}$ Sek.	Pause $^1/_{10}$ Sek.
Normal	11—12	15	6½	4½	3½	½—1
Injektion	12	15	6½—7	3	3½	½
5 Min. nach Injektion	11½	15	6½—7	2½—3	3½	½
10 „ „ „	11½—12	14—14½	6½	2	3½	½
15 „ „ „	11	14	6½	2	3½	½
20 „ „ „	10—10½	13½	6½	1—1½	3½	½
30 „ „ „	10	13½—14	6½	1—1½	3½—4	½
40 „ „ „	9½—10	13—13½	6—6½	fehlt	3½—4	—
50 „ „ „	9½	12½—13	6—6½	„	3—3½	—

Tabelle II.

Strophanthin 0,0001. Hund 6050 g.

	J mm	*Jp* mm	*A* mm	*F* mm	Herzphase $^1/_{10}$ Sek.	Pause $^1/_{10}$ Sek.
Normal	16	25	4	5½	13½	11½
Injektion	16	25	3½—4	4½	13½—14	11
5 Min. nach Injektion	16	25	3½—4	4½	13½—14	11
15 „ „ „	16	25½	3½—4	4	14	10½
20 „ „ „	16	25	3½	4½	13½—14	10½
30 „ „ „	16½	25	3½	4	13½	10½
40 „ „ „	16	25	3½	3½—4	13	10½
50 „ „ „	16	25	3½	3	13½	10½

Tabelle III.

Strophanthin 0,0002. Hund 6500 g.

	J mm	*Jp* mm	*A* mm	*F* mm	Herzphase $^1/_{10}$ Sek.	Pause $^1/_{10}$ Sek.
Normal	23	31	5½	4	3½	½
Injektion	22½	31	5	2½—3	3½	½—1
5 Min. nach Injektion	22½	30½	5	2½	3½	½—1
10 „ „ „	22½	31	5	2	3—3½	½
20 „ „ „	21—22	31	5	1½—2	3—3½	½
30 „ „ „	22	31	5	1½	3½	½

Nach der Gabe der großen Dosis von 1,0 mg fanden wir bei der Ausmessung der Kurve folgende Werte:

Tabelle IV.

	J mm	*Jp* mm	*A* mm	*F* mm
Normal	13—14	11	4	3
Sofort nach Injektion . .	12—14	8—11	$4^1/_2$	3—5
2 Min. " " . .	11	10—11	4	5
3 " " " . .	7—8	6	3	3—4
5 " " " . .	7—8	10	2	2
8 " " " . .	alle Zacken nur noch angedeutet			

Es zeigt uns dieser Versuch, daß bei großen Strophanthingaben, worauf auch schon Selenin hingewiesen hat, bei einer progressiven Abnahme der *J*-Zacke, die *F*-Zacke vorübergehend zunehmen kann, und zwar kann diese Vergrößerung absolut und relativ sein. Schließlich aber nehmen alle Zacken ab und sind kurze Zeit vor dem Tode des Tieres nur noch angedeutet.

Mögen auch in Einzelheiten sich im Verlauf der Versuche kleine Unterschiede in der Digitalis- und Strophanthinwirkung feststellen lassen, in den großen Zügen sind die Kurvenbilder, die man von dem Elektrokardiogramm unter der Einwirkung dieser beiden Arzneimittel erhält, durchaus ähnlich. Besonders empfindlich erweist sich die *J*-Zacke gegenüber diesen Mitteln, resistenter ist die *F*-Zacke, aber auch sie gibt schließlich nach und verkleinert sich.

Wir haben alsdann ein Präparat untersucht, das eine Mischung von Digitalisblätterextrakt und Strophanthussamenextrakt im Verhältnis 0,1 g fol. dig. und 0,05 g Sem. Stroph. darstellt, nämlich das Digistrophan.

Die Versuche wurden an Hunden wie an Kaninchen vorgenommen. Das Präparat wurde in jedem Falle intravenös injiziert und vor und nach der Injektion wurden in bestimmten Abständen das Elektrokardiogramm registriert.

Die Resultate der Versuche an Hunden finden sich in den Tabellen V, VI und VII zusammengestellt.

Tabelle V.

Digistrophan 0,015 g. Hündin 1500 g.

	J mm	*Jp* mm	*A* mm	*F* mm	Herzphase 1/10 Sek.	Pause 1/10 Sek.
Normal	13—15	19—28	4	6 1/2	3	1/2—1
Injektion	15—15 1/2	19—28	5	6	3	1/2—1
5 Min. nach Injektion	15	18—29	5 1/2	7	2	1/2
10 " " "	15	17—28	5 1/2	6	2	1/2
20 " " "	15	14	6	6 1/2	2 1/2	1/2
30 " " "	15	12 1/2	6	6 1/2—7	2 1/2	1/2
40 " " "	15	12 1/2	6	6 1/2	2 1/2	1/2

Resultat: Gleichbleiben von *J*, Kleinerwerden von *Jp*, Tendenz zum Größerwerden bei *A* und *F*.

Tabelle VI.

Digistrophan 0,075 g. Hund 1500 g.

	J mm	*Jp* mm	*A* mm	*F* mm	Herzphase 1/10 Sek.	Pause 1/10 Sek.
Normal	9	7	5	6	3	1/2
Injektion	8—10	6—10	6	7 1/2	3 1/2	1/2
5 Min. nach Injektion	9—10	7	5 1/2	5 1/2	3 1/2	1
10 " " "	9	6 1/2	4	4	3 1/2	1 1/2
20 " " "	7	6 1/2	3 1/2	4	8—9	5
30 " " "	7	6 1/2	3 1/2	4	9 1/2	6 1/2

Resultat: Kleinerwerden sämtlicher Zacken, *F*-Zacke etwas resistenter, starke Bradykardie.

Tabelle VII.

Digistrophan 0,15 g. Hund 4000 g.

	J mm	*Jp* mm	*A* mm	*F* mm	Herzphase 1/10 Sek.	Pause 1/10 Sek.
Normal	9 1/2	15	5	4	3—3 1/2	1/2
Injektion	9—9 1/2	15	4 1/2—5	2 1/2	3 1/2	1/2
5 Min. nach Injektion	9	15	4—4 1/2	2	3 1/2	1

Exitus.

Resultat: *J*, *Jp* und *A* bleiben ziemlich konstant, *F* verkleinert sich, dann werden ziemlich plötzlich alle Zacken unmeßbar und der Tod tritt ein.

Wir haben ferner 10 Versuche an Kaninchen vorgenommen und gaben den Tieren Dosen von 0,1 bis 1,0 ccm pro Kilogramm Tier einer Digistrophanlösung von 1 g Digistrophan auf

10 ccm Wasser. Als Beispiel teilen wir die Tabellen VIII bis XII mit.

Tabelle VIII.

11./VI. 0,1 pro Kilogramm Kaninchen.

Vers. Nr.		*J* mm	*Jp* mm	*A* mm	*F* mm	Herzphase 1/10 Sek.	Pause 1/10 Sek.
1	Normal	3½–4	5	3½	3	3	½–1
2	5 Min. nach Injektion	5	6–6½	2½	3–3½	3–3½	1
3	10 „ „ „	5	6–6½	2½	3	3½–4	1½
4	15 „ „ „	8½–9	8–9	—	—	3–4	—
5	20 „ „ „	8–8½	8–9	5	5	3½–4	1½–2
6	30 „ „ „	8	8	—	—	4	—
7	40 „ „ „	6–7½	6–7	3–3½	3	4	1½–2
8	50 „ „ „	5	5	3	3	4	1½

Resultat: Vorübergehende Zunahme aller Zacken bei geringer Verlängerung der Herzphase und Pause.

Tabelle IX.

13./VI. 0,2 pro Kilogramm Kaninchen.

Vers. Nr.		*J* mm	*Jp* mm	*A* mm	*F* mm	Herzphase 1/10 Sek.	Pause 1/10 Sek.
	Normal	5	6	3½	3½	4	1–1½
1	Injektion	5½–6	7–7½	3½	3½–4½	4	1½–2
2	5 Min. nach Injektion	4–4½	5–5½	3	3	5	3
3	10 „ „ „	4	5	—	—	6	—
4	15 „ „ „	4	5	—	—	5½	—

Resultat: Geringe Abnahme sämtlicher Zacken, bei Verlängerung der Herzphase.

Tabelle X.

17./VI. 0,4 pro Kilogramm Kaninchen.

Versuch Nr.	*J* mm	*Jp* mm	*A* mm	*F* mm	Herzphase 1/10 Sek.	Pause 1/10 Sek.
1	5–5½	5½–6	3–3½	4	3	½–1
2	6–7	8	4	5	3½	1½
3	5	5	2½–3	3–3½	3	1–1½
4	5	5	—	4	3	—
5	4½	4	3	3½	3	1–1½
7	4½	5	3	4	3	1–1½
8	4	5–5½	3	3½	3–3½	1–1½

Resultat: Abnahme sämtlicher Zacken bei mäßiger Verlängerung der Pause.

Tabelle XI.

21./VI. Dosis 0,5 pro Kilogramm Kaninchen.

Vers. Nr.		J mm	Jp mm	A mm	F mm	Herzphase 1/10 Sek.	Pause 1/10 Sek.
1	Normal	6—6 1/2	6	4	4	3 1/2	1
2	Injektion	3—6	3—4	3 1/2	—	2	—
3	5 Min. nach Injektion .	3	3	2 1/2	—	4—8	—

Resultat: Abnahme sämtlicher Zacken bei starker Bradykardie und am Ende unregelmäßiger Herztätigkeit.

Tabelle XII.

12./VI. 1,0 pro Kilogramm Kaninchen.

Vers. Nr.		J mm	Jp mm	A mm	F mm	Herzphase 1/10 Sek.	Pause 1/10 Sek.
1	Normal	5 1/2—6	6—7	4	4—4 1/2	3—4	1/2—1
2	Injektion	5 1/2—8	6	5	—	2—3	—
3	5 Min. nach Injektion	4—4 1/2	5	—	5 1/2—6	6—6 1/2	—
4	10 " " "	5—6	6—9	5	5—5 1/2	2—3	1/2—1
5	15 " " "	3—4	3—4	—	3	2—2 1/2	—

Exitus letalis.

Resultat: Abnahme sämtlicher Zacken bei vorübergehenden Zunahmen.

Sowohl die Versuche an Hunden wie an Kaninchen zeigen, daß mäßige Digistrophandosen sich analog den entsprechenden Digitalisdosen verhalten, d. h. die Tendenz zu einer Vergrößerung der *F*-Zacke herbeiführen. Je größer die Digistrophandosis aber genommen wird, um so deutlicher tritt bei eklatanter Bradykardie eine Verkleinerung sämtlicher Zacken auf, so daß schließlich bei den toxischen Dosen oft ein ganz plötzlicher Abfall sich einstellt, der eine Messung unmöglich macht. Also auch bei den Digistrophanversuchen können wir konstatieren, daß die *F*-Zacke sich vielfach resistenter als die übrigen Zacken erweist. Wir teilen in Tafel II die Kurven eines Digistrophanversuches mit.

Die Versuche mit dem Digistrophan zeigen also, daß auch durch dieses kombinierte Herzmittel die Kurve des Elektrokardiogramms diejenige charakteristische Veränderung erfährt,

die wir für die Wirkung seiner Komponenten feststellen konnten.

In eine andere Kategorie pharmakologischer Herzpräparate gehört ein kombiniertes Herzmittel, das unter dem Namen Cardiotonin von Boruttau eingeführt wurde. Dieses Präparat stellt sich im Hinblick auf seine klinische Verwendung als Mischung aus den isolierten, nur kardiotonisch wirkenden Stoffen der Convallaria und Coffeinum natrio-benzoicum dar. Es ist also ein Mittelding zwischen den Herzmitteln aus der Digitalis- und Strophanthusgruppe und den einfachen Analepticis, z. B. den Baldrianpräparaten. Gerade im Hinblick darauf schien es von Interesse, den Einfluß dieses Präparates auf den Ablauf des Elektrokardiogramms zu studieren. Man durfte vermuten, daß entsprechend der milderen Intensität der digitalisähnlichen Wirkung dieses Präparates auf das Herz sich auch eine Beeinflussung des Elektrokardiogramms nicht in so eingreifender Weise durch dieses Mittel würde erzielen lassen, wie wir sie nach den Digitalis- und Strophanthusinjektionen wahrnahmen. Unsere Vermutung wurde nicht getäuscht, wie aus folgenden Beobachtungen hervorgeht.

Beim Cardiotinin ist die Wirkung auf das Elektrokardiogramm natürlich auch abhängig von der Dosierung. Die großen toxischen Dosen führen beim Kaninchen sehr rasch zu einem gehäuften Auftreten von Extrasystolen, die bei diesem Präparat in viel größerem Umfange als bei den Digitalis- und Strophanthusstoffen dem Verschwinden der Zacken und dem Herztode voraufgehen. Natürlich ist in der Phase der Vergiftung gewöhnlich auch eine Bradykardie nachweisbar, es sei denn, daß die Dosis so hoch gewählt wurde, daß sie den Tod in allerkürzester Frist herbeiführt. Dann geht die normale Kurve fast unmittelbar in die agonale über. Es kommt aber bei einem längerdauernden toxischen Stadium auch gar nicht so selten vor, daß die eine oder andere Zacke vorübergehend fast zu verschwinden scheint, oder daß alle Zacken vorübergehend auf ein Minimum reduziert sind und sich dann wieder erholen, eventuell später wieder verschwinden und von neuem zurückkehren. Daneben ist dann gewöhnlich auch eine starke Arhythmie, zu anderen Zeiten sind speziell auch gehäufte Extrasystolen nachweisbar.

Bei den toxischen Dosen der Digitalis- und Strophanthuskörper haben wir ein derartig wechselvolles Bild gewöhnlich nicht gesehen, so daß wir die Vermutung hegen, es könnte dieses Verhalten eine gewisse Eigenart der Wirkung des Cardiotonins zum Ausdruck bringen, nur daß die toxische Dosis sie erst so deutlich uns vor Augen führt.

Wir teilen in der Tabelle XIII einen derartigen Versuch mit Cardiotonin mit, aus dem das oben geschilderte Verhalten hervorgeht.

Tabelle XIII.

Kaninchen, 1800 g. 0,3 ccm Cardiotonin pro Kilogramm Körpergewicht.

Zacken	Vor der Injektion	0,5′	1,0′	1,5′	2,0′	2,5′	3,0′	5,0′	7,0′	12,0′	17,0′
		nach der Injektion									
J	7 mm	6	8	8	7	3	3–0	0–1	0–2	5	4
Jp	5 „	0	0	0	0	0	0–1	0	0–1	2–3 [3])	5–7
A	4 „	?	4	4	4	2	2	0	0–1	?	?
F	3 1/2 „	3 1/2	3 1/2	4 1/2	4 1/2	2	2	0	0–1	?	3–4
Herzphase	2 1/2 1/10 Sek.	3 1/2	3 1/2	3,0 [1])	3,0 [1]) [2])	[1]) [2])	[1]) [2])	[1]) [2])	[1])	1	[1]) [2])
Herzpause	1 1/10 „	1 1/2	1 1/2	1 1/2 [1])	1 1/2 [1])	[1]) [2])	[1]) [2])	[1]) [2])	[1])	1/2	[1]) [2])

Bei den therapeutischen Dosen des Cardiotonins vermissen wir diese starken Veränderungen in der Kurve des Elektrokardiogramms. Wir teilen 3 Versuchsbeispiele mit, bei denen die Kaninchen 0,1, 0,2 oder 0,25 ccm Cardiotonin intravenös erhielten.

Tabelle XIV.

Kaninchen, 2000 g. 0,1 ccm Cardiotonin pro Kilogramm Körpergewicht.

Zacken	Vor der Injektion	0,5′	1,0′	1,5′	2,0′	2,5′	3,0′	5,0′	25,0′
		nach der Injektion							
A	4 mm	4	4	4	3 1/2–4	4	4 1/2	4	4
J	10–10 1/2 mm	8 1/2–9	8 1/2–9	9	8 1/2–9	8–8 1/2	8 1/2–9	8 1/2–9	8 1/2–9
Jp	10–10 1/2 „	9	10	10	9 1/2	10–10 1/2	10	9 1/2–10	10
F	5–5 1/2 „	4 1/2	4 1/2	4 1/2	4 1/2–5	4 1/2	4 1/2–5	4–4 1/2	4
Herzpause	3/4 1/10 Sek.	1	1–1 1/4	1 1/2	1 1/4–1 1/2	3/4–1	3/4	3/4	3/4
Herzphase	2 4/5 1/10 „	3–3 1/4	3–3 1/4	3 1/2	3 1/4	3 1/4	3	2 3/4–3	2 1/2–3

---

[1]) Arhythmie.

[2]) Extrasystolen zwischen normalen Systolen unregelmäßig eingeschoben.

[3]) Verdoppelung der Zacke.

Tabelle XV.

Kaninchen. 0,2 ccm Cardiotonin pro Kilogramm Körpergewicht.

Zacken	Vor der Injektion	0,5′	1,0′	1,5′	2,0′	3,0′	4,0′	6,0′	10,0′	15,0′ [4]	20,0′ [4]
		nach der Injektion									
J	14 mm	11–12	12–12½	12	11	10½–11	11–12	11½–12	8–9 [2] [3]	9 [2] [3]	? [2] [3]
Jp	12 „	10	10½–11	10½–11	9½–10	9½	10–10½	10½	9 [2] [3]	[2] [3]	[2] [3]
A	5½–6 mm	6–6½ [1]	6 [1]	6–6½ [1]	6 [1]	6 [1]	6 [1]	6 [1]	0	?	?
F	5 mm	4	4	4½	4	4	4	4	6 [1]	?	?
Herzpause	1½ 1/10 Sek.	1	1½	1¼	1¼–1½	1½	1½–2	½–2	1½	⅔	—
Herzphase	3¾–4 1/10 Sek.	3¾	4	3¾	3¾	3¾	4½	4–4½	3¾	2½	—

Tabelle XVI.

Kaninchen. 0,25 ccm Cardiotonin pro Kilogramm Körpergewicht.

Zacken	Vor der Injektion	0,5′	1,0′	1,5′	2,0′	2,5′	3,0′	4,0′	5,0′	7,0′	12,0′	17,0′
		nach der Injektion										
J	9–9½ mm	9½	10 [2] [3]	?	7–8	9 [2] [3]	9	10–10½	10	10½	10½	10–10½
Jp	7 mm	6	5	?	5	7	5–5½	5–5½	6	5½–6	5½	6
A	3½–4 mm	4	4	?	0	4	3½	4	4½	4	4	4
F	4 mm	4	4	?	5½	3½	4	4½	4	4	4	3½
Herzpause	½ 1/10 Sek.	1½	1½–1½	?	2	1	1	⅔	⅔	1	⅔	½
Herzphase	2 1/10 Sek.	3–3½	3	?	3	2⅔	2½	2½	2½	2½	2¼	2½

[1]) Verdoppelung der Zacke.
[2]) Arhithmie.
[3]) Extrasystolen zwischen normalen Systolen unregelmäßig eingeschoben.
[4]) Öfters Verschwinden aller Zacken, dann wieder Rückkehr einzelner Zacken. Extrasystolen und starke Arhythmie.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß bei den verwandten Dosen die Zacken sich sämtlich ziemlich resistent erweisen. Ihre Höhe ist am Ende des Versuches ungefähr so wie am Anfang. Erwähnt zu werden verdient allerdings noch die gelegentliche Beobachtung einer vorübergehenden Vergrößerung der *F*-Zacke. Daneben besteht Bradykardie, hervorgerufen sowohl durch Verlängerung der Pause wie auch der Herzphase. Bei diesen Dosen treten Extrasystolen nur ausnahmsweise auf.

Wir fügen zum Schluß noch die Kurven zweier Versuche mit Cardiotonin (Tafel III u. IV) an, die die obigen Ausführungen noch weiter erläutern.

Wir haben schließlich zum Vergleich und zur Veranschaulichung der besonderen Wirkung des Cardiotonins einige Versuche mit Tinctura valeriana gemacht, die wir etwa auf die Hälfte ihres Volumens bei niederer Temperatur auf dem Wasserbade eingeengt hatten.

Wir gaben davon Kaninchen 2 und 3 ccm pro Kilogramm Körpergewicht und nahmen das Elektrokardiogramm der Tiere in der üblichen Weise auf.

Tabelle XVII.

Kaninchen. 2 ccm Tinctura valeriana pro Kilogramm Körpergewicht.

Zacken	Vor der Injektion	1,0′	2,0′	10,0′	25,0′	30,0′	35,0′	60,0′
		nach der Injektion						
A	4–4 1/2 mm	4	4	4–4 1/2	4–4 1/2	4–4 1/2	4	4–4 1/2
J	9–9 1/2 "	9–9 1/2	8–9	9	10–10 1/2	10	9 1/2	9–9 1/2
Jp	8 1/2 "	8–8 1/2	7 1/2–8 1/2	8	7 1/2–8	8	7–7 1/2	7
F	4,0 "	3 1/2–4	3 1/2–4	4	4	4	4	4
Herzphase	2 1/2 1/10 Sek.	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2	2 1/2
Herzpause	1/2 1/10 "	1/2	1/2	1/2–3/4	1/2	3/4	3/4	1/2–3/4

Tabelle XVIII.

Kaninchen. 3 ccm Tinctura valeriana pro Kilogramm Körpergewicht.

Zacken	Vor der Injektion	0,5′	3,0′	5,0′	8,0′	13,0′	20,0′	30,0′
		nach der Injektion						
A	3 1/2–4 mm	2 1/2–3	4	?	4	4	4	3–3 1/2
J	9 mm	8–8 1/2	7 1/2–8	?	8	7 1/2–8	7 1/2–8	7–8
Jp	6 1/2–7 mm	6 1/2–7	6–6 1/2	?	5 1/2	5 1/2–6	5–6	4 1/2–5
F	4 mm	3–3 1/2	4	?	4	4	4	3 1/2
Herzphase	3 1/2 1/10 Sek.	4 1/2	3 1/2	?	3 3/4	3 1/2	3 1/2–3 3/4	3 1/2–3 1/2
Herzpause	7/8 1/10 Sek.	1 1/2	1	?	4/5	8/9	1	1

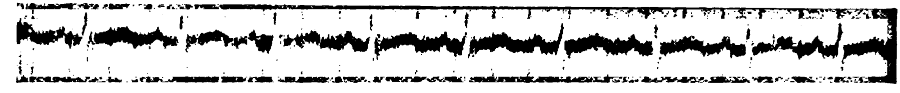
Sowohl aus den Tabellen XVII und XVIII, wie auch aus den Kurven der in Tafel V mitgeteilten Versuche ergibt sich, daß dieses Präparat überhaupt keine Beeinflussung des Elektrokardiogramms herbeiführt.

Die Ergebnisse unserer elektrokardiographischen Untersuchungen bei Digitalis- und Strophanthuspräparaten und speziell auch bei dem Digistrophan haben erwiesen, daß sie bei kleineren Dosen mitunter die Tendenz haben, gewisse Zacken zur Vergrößerung zu bringen, während bei größeren Dosen die Zacken gewöhnlich kleiner werden. Unter allen Umständen beobachten wir jedoch eine Verlängerung der Herzphase und Herzpause. Wenden wir uns nun unseren elektrokardiographischen Untersuchungen über das Cardiotonin zu, so ist auch hier eine Verlangsamung der Herztätigkeit festzustellen, die sowohl auf einer Vergrößerung der Herzphase wie der Herzpause beruht und damit therapeutisch einen günstigen Einfluß auf die Herzfunktion ausüben kann. Im Gegensatz zu den Versuchen mit Digitalis- und Strophantuspräparaten und dem Cardiotonin finden wir bei unseren Baldrianversuchen überhaupt keinerlei Einfluß auf die Herztätigkeit in diesem Betracht. Daraus ergeben sich sicherlich nicht zu unterschätzende Hinweise für die therapeutische Verwendung, die hier nur andeutungsweise erwähnt werden mögen. Wir werden bei den schwereren Herzleiden mit stärkeren Kompensationsstörungen am zweckmäßigsten natürlich immer die verschiedenen Digitalis- und Strophanthuspräparate verwenden, da sie infolge ihrer starken Einwirkung auf die Herztätigkeit — eine Einwirkung, die, wie gesagt, auch das Elektrokardiogramm sichtbar macht — in diesen Fällen unentbehrlich sind. Handelt es sich aber um Kompensationsstörungen leichteren Grades, so soll man ja bekanntlich möglichst von Digitalis und Digitalispräparaten absehen, weil man sie in gewissem Sinne als Ultimum refugium zu betrachten hat. Auch im Stadium der Kompensation zeigen nun Herzkranke bekanntlich vielfach von Zeit zu Zeit eine gewisse Reihe von leichteren Beschwerden, in denen der Arzt ein Herzkräftigungsmittel anwenden muß, ohne gleich zu den so intensiv wirkenden Digitalis- und Strophanthuspräparaten zu greifen. Ferner bestehen bei Blutarmen mit vorhandener Schwäche der Herzmuskulatur oder zu kleinem und deshalb nicht voll leistungsfähigem Herzen, bei

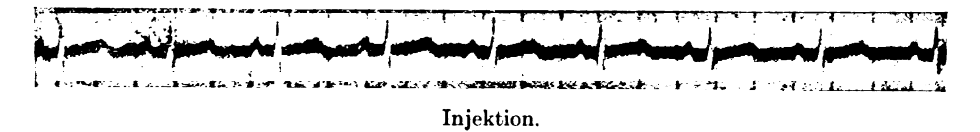
Arteriosklerotikern, ebenso auch bei Nervösen leichte Herzstörungen, die sich in verschiedener Weise äußern und zu deren Behebung häufig Analeptica, wie z. B. die Baldrianpräparate, empfohlen werden. Wir ersehen aber aus unseren Versuchen, daß die Baldrianpräparate auf die Herztätigkeit selbst keinerlei Einfluß haben, daß sie also höchstens bei nervösen Personen beruhigend oder suggestiv auf das Nervensystem einwirken können. Es ist deshalb für die therapeutische Bedeutung des Cardiotonins von großem Wert, daß es einen direkten Einfluß auf die Herztätigkeit ausübt, aber doch nicht so stark wirkend ist, daß seine Anwendung mit derjenigen der Digitalis- und Strophanthuspräparate sich deckte.

Man geht kaum zu weit, wenn man auch das elektrokardiographische Verfahren, genau wie die Blutdruck- und Pulsmessung, mit in Anwendung zieht, sofern es sich darum handelt, das Indikationsgebiet einzelner Herzpräparate abzugrenzen, wenn natürlich auch in dieser Frage immer die Klinik das letzte Wort zu sprechen haben wird. Bringen wir so die hier gewonnenen experimentellen Erfahrungen mit den vorliegenden klinischen Beobachtungen zusammen, so können wir wohl sagen, daß für die Digitalis- und Strophanthuspräparate und Mischprodukte immer die schweren Herzaffektionen reserviert bleiben werden, daß dagegen Mittel wie das Cardiotonin bei den obengenannten leichteren Störungen indiziert sind.

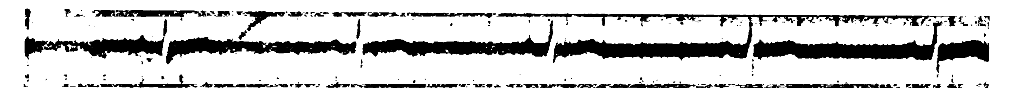

Digistrophan 0,3 ccm pro Kilogramm Kaninchen bei 2440 g Körpergewicht des Tieres.



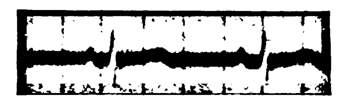
Normal.



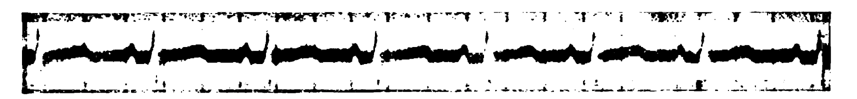
Injektion.



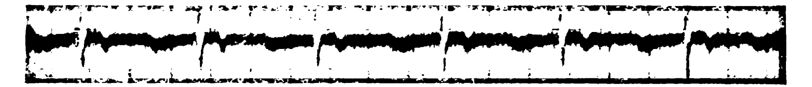
5 Min. nach Injektion.



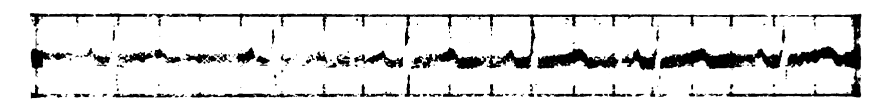
10 Min. nach Injektion.



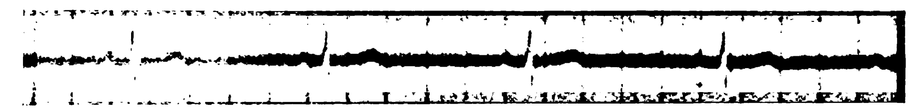
15 Min. nach Injektion.



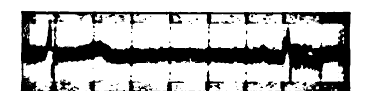
20 Min. nach Injektion.



30 Min. nach Injektion.

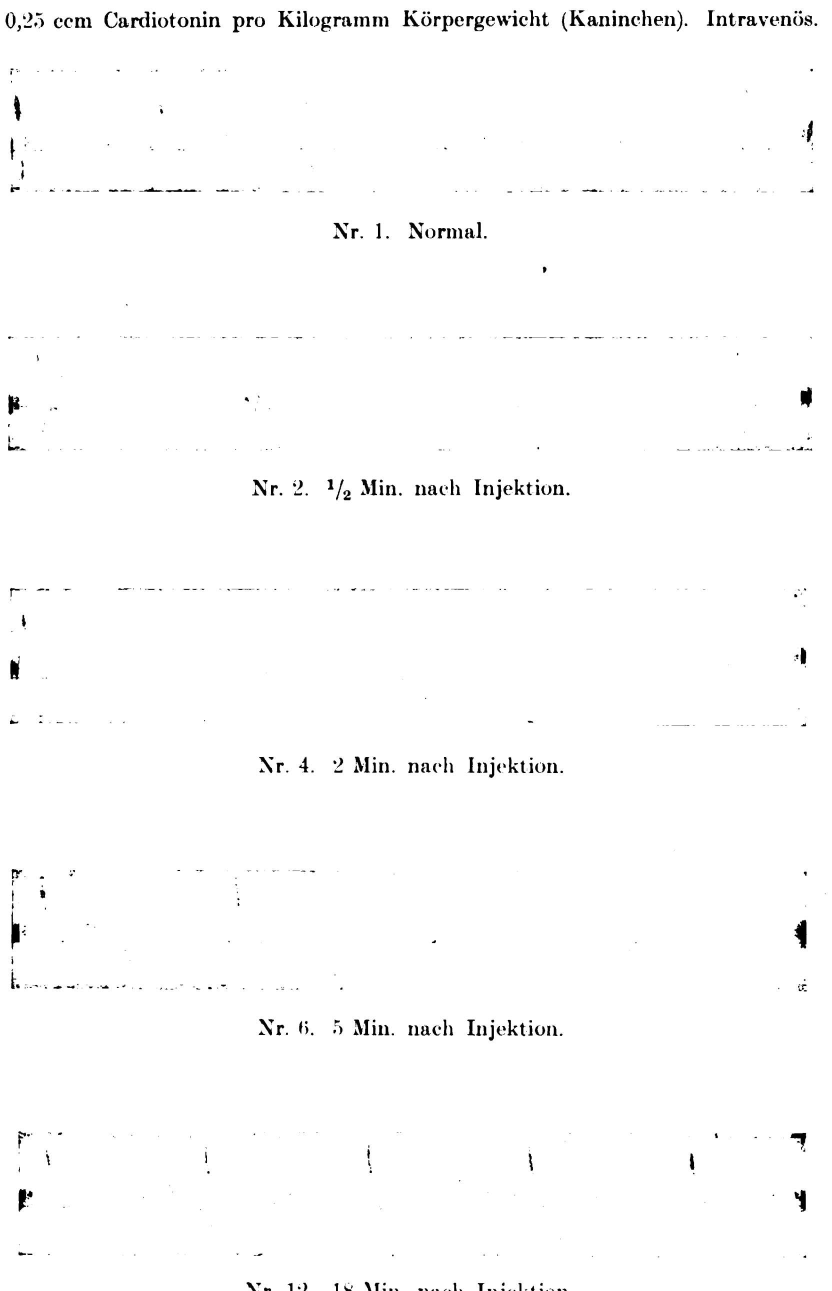


40 Min. nach Injektion.



50 Min. nach Injektion.

0,25 ccm Cardiotonin pro Kilogramm Körpergewicht (Kaninchen). Intravenös.



Nr. 1. Normal.

Nr. 2. $^1/_2$ Min. nach Injektion.

Nr. 4. 2 Min. nach Injektion.

Nr. 6. 5 Min. nach Injektion.

Nr. 12. 18 Min. nach Injektion.

Das Verhalten des Blutzuckers bei Gesunden und Kranken.

VI. Mitteilung.

Der Blutzuckergehalt bei Anämie, Leber-, Darm- und anderen Erkrankungen des Menschen.

Von

Fr. Rolly und Fr. Oppermann.

(Aus der Medizinischen Klinik zu Leipzig.)

(Eingegangen am 17. Januar 1913.)

Wir haben in unseren früheren Mitteilungen die Ansicht vertreten, daß im Fieber, bei der Nierenentzündung, bei krankhaften Zuständen, die mit Dyspnoe und Gehirnsymptomen usw. einhergehen, eine Hyperglykämie dadurch entsteht, daß infolge eines Reizes Zucker aus den Organgeweben des Körpers in höherem Maße an das Blut abgegeben wird, als die Muskeln usw. verarbeiten können. Eine Hyperglykämie ohne gleichzeitige Glucosurie wird überhaupt nur dann entstehen, wenn das Verhältnis der Zuckerausschüttung aus den Geweben zum Zuckerverbrauch im Körper abnorm ist. Dabei kann die Zuckerausschüttung vermehrt und der Zuckerverbrauch normal oder aber die Zuckermobilisation normal und der Verbrauch in den Geweben abnorm gering sein; oder aber es könnten auch beide abnorm gering, der Zuckerverbrauch in den Organen aber im Verhältnis zu der Ausschüttung aus den Geweben in höherem Maße verringert sein. All dies muß selbstverständlich zu einer Hyperglykämie führen.

Im allgemeinen schwankt der Blutzuckergehalt bei normalen Menschen nur in sehr engen Grenzen. Es war nun von Interesse, zu untersuchen, ob die bei verschiedenen Erkrankungen auf den menschlichen Organismus einwirkenden Schädlichkeiten auch einen Einfluß auf den Blutzuckergehalt haben, und zu entscheiden, ob sie das Verhältnis der Zuckerausscheidung und der Zuckerverbrennung zu beeinträchtigen imstande sind.

Tabelle I.

Lfd. Nr.	Diagnose	Name, Geschlecht, Alter	Traubenzuckergehalt im Gesamt-Blut %	Traubenzuckergehalt im Plasma %	Krankheitsausgang	Temp. °C (zur Zeit der Entnahme)	Puls (zur Zeit der Entnahme)	Respir. (zur Zeit der Entnahme)	Harn	Plasmagehalt des Blutes %	Bemerkungen
1	Anämie	P., ♂ 31 Jahre	0,085	—	Nach drei Monaten bedeutend gebessert entlassen.	36,8	76	16	—	—	Vor der Entnahme: 1240000 Erythrocyten, 4700 Leukocyten. Am Tage der Entnahme: 2000000 Erythrocyten.
2	Anaemia gravis	Gr., ♀ 20 Jahre	0,110	—	—	37,0	88	20	—	—	
3	Pseudoleukämie	K., ♂ 32 Jahre	0,091	0,104	Leicht gebessert entlassen.	36	84	20	—	—	Von hochgradig anämischem Aussehen.
4	Myelogene Leukämie	Sch., ♂ 32 Jahre	0,081	0,066	Ungebessert	36,2	76	16	—	41	40% Hämoglobin, 656000 weiße, 2685000 rote Blutkörperchen. Am 3. Tage d. Arsenbeh. entnommen.
5	Morb. Basedow.	Pr., ♀ 37 Jahre	0,101	—	Bei der Exstirpation †	36,1	78	20	—	—	Blut normal, Tachycardie nicht bedeutend am Untersuchungstag; typischer schwerer Fall.
6	Morb. Basedow.	H., ♀ 26 Jahre	0,082	0,083	Besserung	36,4	80	20	—	59	Leichter typischer Fall ohne besondere Tachycardie, im übrigen aber alle Symptome der Erkrankung.
7	Morbus Addison. (Tub. pulm. prog. Tub. oss. chron.)	Sp., ♀ 42 Jahre	0,079	—	—	36,0	120	24	—	—	Starke progrediente Pigmentierung der Haut u. Schleimhäute Riva Rocci = 85 mm. Sehr leicht u. sofort bei der geringsten Bewegung ermüdbar.
8	Dieselbe nach $3^1/_2$ Monaten	do.	0,059	0,057	—	36,0	104	28	—	—	Starke Magen- u. Darmerscheinungen (Erbrechen usw.), Kopfschmerzen, kleiner Puls. Pigmentierung noch stärker.
9	Scorbutus gravis	Sch., ♂ 25 Jahre	0,121	—	1 Monat später geheilt entlassen.	36,2	60	18	—	—	Gerade im Beginn der Besserung entnommen; seit $1^1/_2$ Wochen große flächenhafte Blutung an beiden Unterschenkeln.
10	Diabetes insipidus	F., ♂ 52 Jahre	0,077	0,130	—	n.	n.	n.	—	—	Harn: spez. Gewicht: 1003 g Menge: 6500 g Hypophysentumor.
11	Myasthenia	H., ♂ 28 Jahre	0,095	—	Langsame Besserung.	36,1	84	20	—	—	Patient hat bereits öfter daran gelitten.

Tabelle I (Fortsetzung).

Lfd. Nr.	Diagnose	Name, Geschlecht, Alter	Traubenzuckergehalt im Gesamt-Blut %	Traubenzuckergehalt im Plasma %	Krankheitsausgang	Temp. °C (zur Zeit der Entnahme)	Puls (zur Zeit der Entnahme)	Respir. (zur Zeit der Entnahme)	Harn	Plasmagehalt des Blutes %	Bemerkungen
12	Eklampsie (post partum)	B., ♀ 20 Jahre	0,115	0,130	† an Emphysem, nachdem die Eklampsie völlig abgelaufen war.	↑ 37	132	44	$^1/_4$ ‰ Eiw.	57,1	Am Tage der Entnahme 21 Anfälle. 3 Tage vorher Geburt, danach am 1. Tag abends 1 Anfall, nachts alle $^3/_4$ Std. 1 Anfall.
13	Arteriosklerose + Artritis deform.	H., ♀ 27 Jahre	—	0,145	Schon seit sehr langer Zeit Gelenkveränderungen.	36	76	20	o. B.	—	Beginnende Gangrän des rechten Beines.

Von den zwei ersten Patienten, die beide an Blutarmut litten, wies der erstere — ein mittelschwerer Fall — normale, der schwere dagegen einen erhöhten Blutzuckergehalt auf. Da es ferner schon lange Zeit bekannt ist, daß nach Blutverlusten und experimentellen Blutentziehungen der Blutzuckergehalt steigt, so dürften wir auf Grund unserer und der bereits in der Literatur[1]) vorliegenden Untersuchungen annehmen, daß bei jeder Blutarmut stärkeren Grades ein erhöhter Blutzuckergehalt, bei denen mittleren oder leichteren Grades normale oder aber an der oberen Grenze des Normalen befindliche Blutzuckerwerte gefunden werden. Wir glauben, daß durch dieselbe Schädlichkeit, welche die Anämie verursacht, auch das Verhältnis der Zuckermobilisation zu dem Zuckerverbrauch in dem Organismus gestört wird, so daß eine Hyperglykämie bei solchen Patienten zustande kommt. Allerdings wäre es nicht ausgeschlossen, daß schon infolge der Blutverdünnung allein eine solche hervorgerufen wird.

Bei den Patienten 3 (Pseudoleukämie) und 4 (myelogene Leukämie) fanden sich normale Plasmazuckerwerte. Die Steigerung des Gesamtblutzuckergehaltes bei Patient 3 ist offenbar nur ein Ausdruck des durch die gleichzeitig bestehende hochgradige Anämie bedingten geringen Blutkörperchenvolumens; der Gesamtblutzuckergehalt des Patienten 4 ist höher als der des Plasmas.

---

[1]) Siehe Handb. d. Pathol. d. Stoffw. von C. von Noorden.

Bei Basedowerkrankungen (Patient 5 und 6) fanden wir einmal, und zwar bei einer schwerkranken Patientin einen mäßig erhöhten, das andere Mal bei einer leichter kranken einen normalen Blutzuckerwert. Es scheint uns demnach, daß bei den schweren Fällen dieser Krankheit, besonders wenn sie mit Tachycardie, starker Abmagerung usw. einhergehen, eine Hyperglykämie öfter gefunden werden wird. Ob die Hyperglykämie durch eine Hemmung der Pankreasfunktion, Förderung der Funktion des chromaffinen Systems, oder durch einen direkten Reiz auf die Leber oder auf andere Weise entsteht, ist vorläufig nicht zu entscheiden; wir wollen deshalb die Beantwortung dieser Frage hier nicht erörtern.

Über den Blutzuckergehalt bei der Addisonschen Krankheit existieren in der Literatur schon verschiedene Untersuchungen, deren Resultate aber nicht gleichlauten. Porges[1]) wies nach, daß bei Hunden eine Exstirpation der Nebennieren in den folgenden wenigen Lebensstunden bei den Tieren eine Abnahme des Blutzuckers im Gefolge hat. Außerdem fand derselbe Autor bei 3 Fällen von Morbus Addisonii einen auffallend niedrigen Blutzuckergehalt, weswegen er glaubt, daß die Hyperglykämie zu den charakteristischsten Symptomen der Krankheit zählt, ja er ist sogar der Ansicht, daß der niedrige Blutzuckerwert zur Diagnose mit herangezogen werden kann. Frank und Isaak[2]) konnten dagegen bei Kaninchen, denen sie die Nebennieren exstirpierten, im allgemeinen keine Hyperglykämie konstatieren, und Schirokauer[3]) fand bei einem an Addisonscher Krankheit leidenden Patienten normale Blutzuckerwerte.

Nun ist es sofort einleuchtend, daß bei den Tierversuchen durch die Operation außer der Entfernung der Nebennieren auch noch andere Momente (Narkose, sensible Reizung usw.) für das Zustandekommen der Hyperglykämie in Frage kommen können; außerdem zeigen Kaninchen, wie wir dies früher schon bemerkt haben[4]), öfter ganz unmotivierte und regellose Schwankungen ihres Blutzuckergehaltes. Aber auch bei dem

---

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. **69**, 341, 1910.

[2]) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. **7**, 1909.

[3]) Berl. klin. Wochenschr. **1911**, 1505.

[4]) Siehe unsere Mitteilung II, diese Zeitschr. **48**, 195.

Morbus Addisonii des Menschen haben wir es nicht mit einem reinen Experiment des Ausfalls des Nebennierensekrets zu tun, sondern es spielen hier meist noch nebenbei infektiöse Momente (Tb., Fieber usw.) mit. Es ist demnach sehr wahrscheinlich, daß, wenn auch durch das Fehlen des Nebennierensekrets bei der Addisonschen Erkrankung stets eine Erniedrigung des Blutzuckers herbeigeführt werden sollte, die zu gleicher Zeit noch bestehenden und soeben genannten Schädlichkeiten oft den Blutzuckergehalt in entgegengesetztem Sinne beeinflussen und somit die Erniedrigung des Blutzuckers verdecken werden.

Wir fanden bei unserer an Addisonscher Krankheit leidenden Patientin das erste Mal einen normalen Blutzuckergehalt. Bei der zweiten Untersuchung $3^1/_2$ Monate später, wobei die Krankheitssymptome bei der Patientin viel schwerer waren, wurde ein leicht erniedrigter Blutzuckerwert festgestellt. Wir würden demnach, wenn wir von unserem Falle auf andere schließen dürfen, auch der Meinung sein, daß bei der Addisonschen Erkrankung infolge des Ausfalls des Nebennierensekrets der Blutzuckergehalt sinkt, jedoch nur bei einem Teile der Fälle, auf abnorm niedrige Werte heruntergeht, während er bei dem anderen Teile noch innerhalb der normalen individuellen Schwankungen verbleibt und die Senkung nur dann offenbar wird, wenn Vergleichswerte des Zuckers aus dem früheren, normalen Zustande vorhanden sind.

Wir glauben infolgedessen nicht, daß die Bestimmung des Blutzuckers uns einen sicheren Anhaltspunkt für die Diagnose der Addisonschen Erkrankung abgeben kann.

Bei einem an Skorbut erkrankten Patienten (Nr. 9) wurde ein erhöhter Gesamtblutzuckerwert gefunden; einen Grund für diesen Befund bei diesem einen untersuchten Falle anzugeben stehen wir ab, doch möchten wir darauf hinweisen, daß Cobliner[1]) bei exsudativer Diathese ebenfalls erhöhte Werte fand, es also nicht ausgeschlossen ist, daß noch ein spezifisches, infektiöses oder toxisches Agens bei dem Zustandekommen der Hyperglykämie hier eine Rolle spielt. Ob der bei einem an Diabetes insipidus leidenden Patienten festgestellte erhöhte Blutzuckerwert auch bei anderen derartigen Erkrankungen die Regel bildet, müssen erst weitere Untersuchungen zeigen.

[1]) Zeitschr. f. Kinderheilkunde 1, 207.

Interessant ist, daß bei einem an Myasthenie Erkrankten der Gesamtblutzuckergehalt leicht erhöht war. Es wäre nicht ausgeschlossen, daß bei diesen Erkrankungen die Zuckermobilisation in normaler Weise vor sich geht, die Muskeln aber infolge ihrer Erkrankung abnorm wenig oxydieren, wodurch natürlich auch, wie oben schon ausgeführt, eine Hyperglykämie zustande kommen muß.

Bei der Eklampsie sind auch von anderen Autoren (z. B. Weiland[1]) schon erhöhte Werte gefunden worden. Auch unser Fall zeigt eine deutliche Erhöhung des Blutzuckers, die wohl in erster Linie durch ein toxisches Moment ausgelöst werden dürfte. Ob aber dieses Gift die Glykogenmobilisation und die Zuckerausschüttung in das Blut auf dem Umwege über das Gehirn und die nervösen Bahnen oder direkt durch Einwirkung auf das Protoplasma der Leberzellen und der anderen Glykogendepots zustande bringt, lassen wir dahingestellt. Die bei Patient 13 vorhandene ziemlich beträchtliche Erhöhung des Plasmazuckers ist mit größter Wahrscheinlichkeit durch die bei dem Patienten bestehende Arteriosklerose und durch die Gangrän des Beines (durch Resorption toxischer Substanzen) bedingt.

Da die Leber als Hauptglykogendepot gilt, so liegt die Vorstellung nahe, daß Erkrankungen derselben Störungen des Blutzuckergehaltes im Gefolge haben. Bei den beiden ersten Patienten der Tabelle II jedoch, bei denen es sich um einen katarrhalischen Ikterus handelt, wurden vollständig normale Blutzuckerwerte festgestellt; ferner merkwürdigerweise auch bei der akuten gelben Leberatrophie (Patient Nr. 3). Ebenso fanden sich bei Syphilis der Leber (4), Lebercirrhose (6), Stauungsikterus (7), also bei den verschiedensten Erkrankungen des Leberparenchyms, normale Blutzuckerwerte. Fall 7 zeigt außerdem noch, daß ein anscheinend völlig normaler Blutzuckerwert doch im Vergleich zu einer früheren Blutzuckerbestimmung bei derselben Patientin gesteigert sein kann. Unzweifelhaft ist diese Steigerung durch die Dyspnoe und den schweren Allgemeinzustand bedingt, da bei der ersten Blutzuckerbestimmung, die einen niedrigeren Wert ergab, die Atmungsbeschwerden und die schwereren Allgemeinsymptome nicht vorhanden waren.

[1]) Centralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffw. 5.

Tabelle II.

Lfd. Nr.	Diagnose	Name, Geschlecht, Alter	Traubenzuckergeh. im Ges.-Blut %	Traubenzuckergeh. im Plasma %	Krankheitsausgang	Temp. °C (z. Zeit der Entnahme)	Puls (z. Zeit der Entnahme)	Resp. (z. Zeit der Entnahme)	Harn	Bemerkungen
1	Icterus catarrhalis	R., ♂ 22 Jahre	0,08	0,10	Steht am folg. Tage auf; geheilt.	36	60	16	Gallenfarbstoffprobe leicht positiv	Intensive Gelbfärbung d. Haut- und der Schleimhäute.
2	do.	K., ♂ 21 Jahre	0,074	—	Bald Besserung; geheilt	↓37,3	76	20	Gallenfarbstoff +++ Urobilin+	Intensiver Ikterus, Leber nicht vergrößert. Krankheitsbeginn vor 8 Wochen.
3	Akute gelb. Leberatrophie	L., ♂ 21 Jahre	0,071	0,080	† nach 8 Stunden.	36,8	88	18	—	Seit 1½ Tag Sensorium benommen, seit 14 Tagen Ikterus. Sektion: Atrophia subacuta.
4	Lues hepatis	U., ♂ 43 Jahre	0,081	0,099	Sehr allmähl. Besserung des Befindens.	37,2	88	20	o. B.	Außerdem Arteriosklerose. Milz und Leber stark vergrößert. Tabes incipiens.
5	Cirrhosis hepatis	P., ♂	0,086	0,106	† nach 8 Tagen	n.	n.	n.	—	Sektion: Arteriosklerose. Schrumpfniere, Hypertrophie d. l. Ventrikels. Beiderseitiger Hydrothorax, Ascites. Hepatitis inters. chron.
6	do.	K., ♂ 49 Jahre	0,081	—	Am folgenden Tag Delirium tremens. Später ungebessert entlassen.	38,1	100	24	—	Leber stark vergrößert und hart. Anamnestisch: Potus gravis.
7	Icterus ex vitio cordis	P., ♂ 19 Jahre	0,065	0,1024	Ungeheilt später entlassen.	36	↑104	32	Tagesmenge 200 ccm Gallenfarbstoff + Sp. Eiw.	Eine frühere Bestimmung bei besserem Allgemeinausstand ergab für Gesamtblutzucker 0,045. Leber stark geschwollen, starke Beschwerden der Atmung, Ascites, Ikterus.
8	Carcinoma hepatis + cirrhosis	G., ♂ 63 Jahre	0,201	—	† nach 6 Stunden.	37	116	28	Spez. Gew. 1020, Spur Eiw. Hyaline u. granuliert. Cylinder.	Schwer komatös! Cheyne-Stokessches Atmen. Sektion: Carcinoma hepatis cirrhotic. Arteriosclerosis mediocris.
9	Granulomatosis hepatis, schwerer Stauungsikterus	D., ♂ 20 Jahre	0,102	—	† nach 6 Tagen.	36,4	64	20	Gallenfarbstoffprobe + Sp. Eiw.	Gallenstauung durch Granulome. Solche auch in gastrischem Gewebe, an der Porta hepatis, im Knochenmark, Hydrothorax. Icterus gravis.

Tabelle II (Fortsetzung).

Lfd. Nr.	Diagnose	Name, Geschlecht, Alter	Traubenzuckergeh. im Ges.-Blut %	Traubenzuckergeh. im Plasma %	Krankheitsausgang	Temp. °C z. Zeit der Entnahme	Puls	Resp.	Harn	Bemerkungen
10	Stauungs-Icterus grav. durch Pankreascarcinom	Sch., ♂ 42 Jahre	0,096	0,128	† nach 8 Tagen.	n.	n.	n.	Gallenfarbstoffprobe +	Sektion: Ca. pancreat. cap. parv. et papill. duodenal. Cholangitis, Abscessus parvi hepatis. Icterus gravis.
11	Carcinoma pylori et ventriculi	Sp., ♂ 74 Jahre	0,107	0,122	Ungeheilt.	↑ 36,2	↑ 80	20	—	Starker Tumor unterhalb der Rippenbogen. Besteht schon längere Zeit.
12	Cholongitis (Weil sche Krankheit)	M., ♂ 37 Jahre	0,124	—	Nach 14 Tagen geheilt entlassen.	↑ 38,7	88	20	—	7. Krankheitstag. Icterus grav. Herpes labialis et nasalis. Druckempfindlichkeit in der Gegend der Gallenblase.
13	Icterus gravis, Cholecystitis + Gastroenterit. necroticans	B., ♂ 23 Jahre	0,17	—	† nach 3 Tagen.	36,8	80	24	Spur Eiw. schwach. Sang. Bilirubin +	Intensive Orangefärbung d. Haut. Sensorium leicht benommen. Am Stamm u. d. Extremitäten kleine Hautblutungen. Sektion: Gastroenteritis acut. part. necroticans. Cholecystitis; Pneumonia incip. lob. inf. sin.
14	Coloenteritis acuta	H., ♂ 21 Jahre	0,067	—	Schnelle Besserung.	↓ 36,8	60	20	—	Fieber gerade herunter, von 39.6. Am selben Tage noch einmal Aufstieg auf 37,6.
15	Gastroenteritis chronica	F., ♀ 16 Jahre	0,064	0,083	—	36,35	60	20	o. B.	Leichte Hyperacidität. Keine Besonderheit.

Bei den Patienten Nr. 8, 9, 10 handelt es sich um Carcinome, die die Leber mehr oder weniger alteriert hatten. Alle diese Fälle wiesen einen deutlich erhöhten Blutzuckergehalt auf, und zwar war die Steigerung am stärksten bei Patient Nr. 8. Die letztere dürfte zum größten Teil in Verbindung mit dem komatösen Zustand stehen. Ob nebenher noch eine spezifische giftige Wirkung des Carcinoms bei dem Zustandekommen der Hyperglykämie eine Rolle spielt, ist sehr wahrscheinlich, da auch bei den nicht komplizierten Carcinomfällen (10, 11) eine mäßige Hyperglykämie festgestellt wurde und ferner von Freund und Trinkler[1]) bereits ein erhöhter Blut-

[1]) Zit. nach v. Noorden, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 2, 368, 1907.

zuckergehalt bei Krebskranken gefunden worden ist. Die Lokalisation des Carcinoms am Pankreas bei Patient 10 scheint ohne Wirkung auf den Grad der Hyperglykämie gewesen zu sein.

Bei den Patienten 12 und 13, bei denen es sich um infektiöse Erkrankungen der Gallenwege handelt, ist die gefundene Erhöhung des Blutzuckers unserer Meinung nach mit Sicherheit auf den infektiösen Prozeß zurückzuführen. Dabei ist die Blutzuckererhöhung bei dem schwerkranken Patienten 13, der nach 3 Tagen starb, trotz der niedrigen Körpertemperatur bei weitem höher als bei dem Patienten 12, bei dem eine weit höhere Temperatur, aber eine leichtere Erkrankung vorlag. Man kann also auch hier wieder sehen, daß das toxische Moment in weit höherem Maße auf den Blutzuckergehalt einzuwirken imstande sein kann, als die Temperatursteigerung.

Bei den beiden letzten Patienten der Tabelle, die an einer Gastro- resp. Coloentritis erkrankt waren, wurden normale Blutzuckerwerte erhalten.

Zusammenfassung.

Bei Anämien stärkeren Grades oder anderen Krankheiten, die mit einer solchen einhergehen, ist der Blutzuckergehalt meist erhöht, während bei den leichteren normale oder an der oberen Grenze des Normalen befindliche Blutzuckerwerte gefunden werden. Ebenso lassen sich bei Basedowerkrankungen nur dann erhöhte Blutzuckerwertc nachweisen, wenn es sich um schwere Fälle handelt. Bei der Addisonschen Erkrankung ist der Blutzuckergehalt entweder normal oder abnorm verringert, und zwar letzteres scheinbar dann, wenn die Krankheit schwer und eine Wirkung von infektiösen oder toxischen Momenten (durch die Tuberkulose usw.) nur gering oder gar nicht vorhanden ist. Bei Eklampsie und Skorbut wurden erhöhte Blutzuckerwerte gefunden, die zum Teil wohl durch ein toxisches Agens bedingt waren. Ebenso wurde ein Erhöhung des Blutzuckers bei Myasthenie und Gangrän festgestellt. Bei Lebererkrankungen, Magen-Darmerkrankungen kommt es nur dann zu einer Erhöhung des Blutzuckers, wenn nebenbei toxische Momente (Carcinom, Dyspnoe, Eiterung, Fieber, komatöser Zustand usw.) mitwirken.

Der Energieumsatz bei der Diathermie.

Von

A. Durig und A. Grau.

(Aus dem Physiologischen Institut der k. k. Hochschule für Bodenkultur in Wien.)

(Eingegangen am 23. Januar 1913.)

Mit 1 Figur im Text.

Die überraschenden Unterschiede in den Angaben über die Wirkung der Durchströmung des Menschen mit Hochfrequenzströmen legten den Wunsch nahe, zu erfahren, in welchem quantitativen Verhältnis Energieumsatz und Energiezufuhr bei der Thermopenetration, oder — wie diese auch genannt wird — bei der Diathermie bestehen.

Schon im Jahre 1899 wurde durch v. Zeynek[1]) im Laboratorium Nernsts nachgewiesen, daß hochgespannte und hochfrequente Ströme den menschlichen Körper passieren, ohne anderes als merkliche Wärmewirkungen zu erzeugen.

v. Zeynek, v. Bernd, Preiss und Radoničić[2]) bestätigten diese Wärmewirkung und zeigten, daß insbesondere die Haut beim Durchtritt der Hochfrequenzströme mächtig erwärmt wird, daß die Erwärmung aber auch in die Tiefe dringt, so daß die Temperatur eines Gelenkes, das durchströmt wird, wesentlich erhöht werden kann. Am Kaninchen gelang es ihnen, auch eine Erhöhung der Körpertemperatur zu erzielen. Auch therapeutische Erfolge konnten die Genannten nachweisen.

Seither wurde insbesonders von Nagelschmidt[3]) und von Schnée[4]) die Diathermie zu örtlicher Erwärmung oder bei kleinem Elektrodenquerschnitt in großer Stromdichte zur thermischen (thermokaustischen) Zerstörung von Geweben verwendet. Von Nagelschmidt

---

[1]) Nachrichten der Königl. Ges. der Wissensch. zu Göttingen, mathem.-physik. Kl. **1899**, 94.

[2]) Wiener klin. Wochenschr. **1908**, Nr. 15, S. 517.

[3]) 82. Vers. d. Ges. Deutsch. Naturf. u. Ärzte in Königsberg **1911**.

[4]) Ebenda und Zeitschr. f. diät. u. physikal. Ther. **1911**.

wurde auch Erwärmung der Haut bis 38° C beobachtet. Viele andere Autoren berichteten gleichfalls über therapeutische Erfolge, so z. B. v. Bernd, Laqueur, Schittenhelm, doch ist hier nicht der Ort, auf die einschlägige klinische Literatur hinzuweisen. Es sei daher nur erwähnt, daß nach den Angaben der Autoren sich die einzelnen Gewebe verschieden erwärmen. So erwärmte sich nach Walter[1]) die Haut stärker als die Gewebe, was ja nach deren größerem Widerstand von vornherein zu erwarten ist. Dasselbe fand Nagelschmidt, der auch angibt, daß in der Größe der Erwärmung weiter folgen: Knochen, Muskeln, Fett und zuletzt Nerven. Etwas abweichend davon lauten die Angaben anderer Autoren, was sich leicht dadurch erklären läßt, daß die Erwärmung von der Stromdichte und diese wiederum örtlich in einem Gewebe nicht nur von der überhaupt verfügbaren Energie, sondern auch vom Querschnitt des Leiters und den möglichen Nebenschließungen abhängt, sowie von dem Widerstand, den diese Nebenschließungen dem Strom entgegensetzen.

In der schönen Zusammenstellung, die Bergonié im Boruttauschen Handbuch für die medizinische Anwendung der Elektrizität[2]) (1911) gab, faßt dieser Autor unsere Kenntnis über die Wirkung der Diathermie in folgende charakteristische Sätze zusammen: „Es scheint heutzutage als wohlbegründete Tatsache, daß die eigentlichen, insbesonders möglichst wenig gedämpften Hochfrequenzströme bis zu einer sehr hohen Intensitätsgrenze und bei geeigneter, nicht übertriebener Dichte appliziert keine Reizwirkung, weder sensible noch motorische, ausüben, abgesehen von dem indirekt, durch Joulesche Wärme erzeugten Hitze- oder Verbrennungsgefühl." — „Diese Wärmewirkungen . . . sind jedenfalls unbestreitbar und von allen beobachtet, die diese Anwendungen versucht haben, weniger sicher sind andere Angaben einiger Autoren, denen die wissenschaftliche Bestätigung fehlt, so Veränderungen der Wärmeproduktion bald im Sinne einer Vermehrung, bald im Sinne einer Verminderung, ferner Herabsetzung des arteriellen Blutdruckes, Vermehrung der Harnabsonderung u. a. m. Gewiß ist alles nicht unmöglich, vielleicht sind diese sekundären Wirkungen nur die Folge des Haupteffektes der Erhitzung des Organismus durch Joulesche Wärme . . ."

Es sei noch erwähnt, daß es nach manchen Angaben auch gelungen ist, Bakterienkulturen zu sterilisieren, wozu allerdings Bergonié zweifelnd bemerkt, ob es sich nicht um eine reine Schädigung der Kulturen durch Hitzewirkung gehandelt habe.

Uns interessierten besonders zwei neueste Angaben. Nach der einen derselben soll es bei Verwendung von Strömen von 1 bis 3 Ampère gelungen sein, durch Zufuhr von Energie in Form von Joulescher Wärme mächtige Gewichtszunahme, und

---

[1]) Münch. med. Wochenschr **1910**, Nr. 5.

[2]) 2, 907 ff. Hier eine vorzügliche Einführung in die Theorie und die Methodik der praktischen Verwendung der Hochfrequenzströme wie elektrischen Ströme überhaupt.

zwar 14 kg, bei einem Menschen in einigen Sitzungen zu erzielen, obwohl der Betreffende weniger Nahrung zugeführt erhielt, so daß die Möglichkeit bestehen würde, einen Teil des Körperenergiebedarfs durch Stromenergie zu decken. Widerspricht eine solche Auffassung allerdings von vornherein all dem, was wir über die Zufuhr thermischer Energie in den Tierkörper wissen, nachdem uns aus zahlreichen Untersuchungen, so aus den grundlegenden Versuchen Pflügers[1]) bekannt ist, daß Wärmezufuhr und Körpertemperatursteigerung nur zu einer Erhöhung des Umsatzes führen, so wäre immerhin noch an die Möglichkeit einer Ersparnis an solchen Calorien zu denken gewesen, die für die Deckung des Wärmeverlustes durch Abstrahlung und Ableitung erforderlich sind. Doch auch dem steht die Tatsache der Konstanz des Erhaltungsumsatzes gegenüber, die z. B. durch Loewy[2]) in seinen klassischen Versuchen über die Abkühlung im kalten Bade zuerst erwiesen wurde und die dann durch Johansson und verschiedene andere Autoren immer wieder bestätigt gefunden wurde.

Aber auch ein Vergleich zwischen zugeführter und aufgespeicherter Energie bei obengenannter Beobachtung ergibt die Unmöglichkeit einer derartigen Ersparnis, selbst in dem Falle, daß wirklich Stromenergie nutzbringend im Körper verwertet werden könnte. Nimmt man nämlich in obigem Beispiel an, daß die Zunahme des Körpergewichtes durch Fettansatz bedingt gewesen sei, so würden 130200 Calorien zum Ansatz gekommen sein, was bei einer Tageszufuhr an Stromenergie von etwa 300 bis 500 Calorien in maximo in 2stündiger Sitzung mindestens eine 260tägige Stromzufuhr bei voller Verwertung der Stromcalorien bedeuten würde.

Eine gegensätzliche Wirkung beschreibt Schnée[3]), der mitteilt, daß „sekundär unterbrochene Qualitäts- und Spannungsströme“ — wobei es sich offenkundig um Hochfrequenzströme handelt — bei kurzer Applikationsdauer belebend und anregend wirken, bei längerer von ermüdendem und abspannendem Einfluß sind. Ausgehend von diesen Erhebungen gelang es ihm,

---

[1]) Arch. f. d. ges. Physiol. **10**, 247.

[2]) A. Loewy, Arch. f. d. ges. Physiol. **46**, 1889.

[3]) Nach Arch. f. physikal. Med.-Techn. ref. in Zeitschr. f. diät. u. physikal. Ther. **17**, 52, 1913.

einen als „Degrassator“ bezeichneten Apparat unter Modifikation der Anwendung der Hochfrequenzströme zu bauen, der es gestattete, in $^1/_2$ stündiger Sitzung Gewichtsabnahmen von „2 Pfund“ zu erzielen. Wieder als Fett gedacht würden diese 9000 Calorien, also das Dreifache des Tagesbedarfs eines mäßig arbeitenden Menschen, in der Zeit von einer halben Stunde im Körper umgesetzt worden sein.

Wirkt der dauernd fließende, hochgespannte Strom in der Empfindung des Durchströmten nur „als Wärme“, und geht auch das Einschalten und Ausschalten des Stromes ohne motorische oder sensorische Erregung vor sich, so kann man durch geeignetes Überspringenlassen von Funken bei hinreichender Stromstärke Contractionen der Muskulatur auslösen, nur muß man bedacht sei, dabei Verbrennungen hintanzuhalten. Am Froschmuskel erzielten wir mit Hochfrequenzströmen, welche die unten zu beschreibenden Wirkungen am Menschen auslösten, bei niederer Spannung weder bei Stromzufuhr noch während derselben oder bei Unterbrechung eine Zuckung, bei größeren Stromstärken trat aber Öffnungs- und Schließungszuckung auf und bei weiterem Ansteigen unter dem Überspringen von Funken von der Zuleitung auf das Präparat[1]) Tetanus. Darüber, daß künstlich erzeugte Muskelcontractionen am Menschen Umsatzsteigerungen hervorrufen, kann natürlich keine Frage sein, sie sind aber ebenso wie die Erhöhung der Körpertemperatur bei künstlicher Reizung, solange diese dem Menschen nicht zur Qual wird, jedenfalls außerordentlich gering, wie wir uns in Versuchen über die Reizung mit faradischem Strom schon vor Jahren überzeugen konnten. Nun steigt aber auch bei intensivster, eine halbe Stunde dauernder willkürlicher Muskelarbeit, an der fast der ganze Körper beteiligt ist, die Leistung pro Minute nicht über $^1/_3$ Pferd = 25 mkg/Sek. und der Umsatz nicht über 12 Calorien pro Minute, so daß ein Umsatz, der in einer halben Stunde 360 Calorien

[1]) Es gelang nicht, bei großen Spannungen und Stromstärken Funkenbildung zu vermeiden und zu entscheiden, ob auch ohne diese der Tetanus eingetreten wäre, denn immer war dann, wenn man an diese Grenze kam, die Dichte so groß, daß Verbrennungen zustande kamen, und sobald diese einsetzten, fand an der betreffenden Stelle auch stets Funkenbildung statt.

im ganzen beträgt, wohl als Maximalwert angenommen werden kann, der kaum je beim Menschen erreicht werden dürfte. Wie weit ist es aber von dieser Größe bis zu dem Wert von 9000 Calorien!

Diese Erwägungen waren es, die den Anlaß dazu boten, die Größe des Umsatzes unter Einwirkung hochgespannter und hochfrequenter Wechselströme zu untersuchen.

Wir verwendeten für unsere Zwecke einen Gleichstrommotor für 220 Volt und 36 Ampère, durch den wir einen Drehstromgenerator mit Erregermaschine antrieben, der normal 220 Volt Spannung lieferte; durch Abstufung der Felderregung variierten wir die gelieferte Spannung jedoch von 0 bis nahezu 400 Volt. Den primären Strom der Maschine spannten wir in einem Transformator auf die Hälfte des Wertes herab und führten diesen Strom nun dem Hochfrequenzapparat, einer älteren Type der von der Firma Reiniger, Gebbert & Schall gebauten Thermopenetrationsapparate, zu[1]). Diese Versuchsanordnung hat den Vorteil, ohne Zu- oder Abschalten von Windungen im „kleinen Solenoid“ durch Variieren der Spannung des Primärstromes allein die Spannung und Ampèrezahl im Entladungskreis nach Belieben fein abstufen zu können.

Vorerst versuchten wir die Stromzuführung beim Hochfrequenzstrom durch ein „Kondensatorbett“, dessen Zinkbelag mit einem Dielektrikum gedeckt war. Wählten wir die Isolierschichte zu dick, war der erzielte Effekt zu gering, und wählten wir diese dünn, so traten örtliche Wirkungen zu sehr in den Vordergrund, als daß wir die Anwendung des Kondensatorbettes, bei dem die quantitative Messung der dem Menschen zugeführten Energie ohnedies mit Schwierigkeiten verbunden gewesen wäre, für unseren Zweck hätten verwenden können.

Auch mit Drahtnetzelektroden machten wir schlechte Erfahrungen; wir erzielten örtlich zu große Stromdichten eventuell Überspringen von Funken und durften nicht darauf rechnen, mit höheren Spannungen und Stromstärken auf diese Weise bei bewegungsloser Körperruhe lange Zeit arbeiten zu können.

Ein Zellenbad, das an und für sich schmerzlose Stromzufuhr gewährleistet hatte, ließ sich nicht verwenden, weil es ausgeschlossen schien, einwandfrei gute Werte über den Erhaltungsumsatz bei dessen Anwendung zu gewinnen, da variable Muskelspannungen hierbei nicht auszuschalten waren.

---

[1]) Den österreichischen Siemens-Schuckert-Werken wie der Firma Reiniger, Gebbert & Schall sind wir für die liebenswürdige Überlassung der Instrumente und Apparate zu dem wärmsten Dank verpflichtet.

Wir verfuhren schließlich in der Weise, daß wir, um möglichst große Stromstärken bei geringster örtlicher Dichte zu erreichen, die Arme und Beine ganz in dünnes, glatt an die Haut angestrichenes Stanniol wickelten und dann durch regelrechten Bindenverband deckten. Hierbei schalteten wir je beide Arme und beide Beine parallel, so daß der Strom direkt vom kleinen Solenoid dem Körper durch die Arme bzw. mittels des anderen Pols durch die Beine zugeleitet wurde.

Auch hierbei hatten wir, obwohl die Elektrodenfläche auf jedem der Arme zirka 1120 ccm betrug, noch Störungen im Versuch, da am Oberarm heftiges Brennen auftrat, das zum Abbrechen der Beobachtung zwang. Jedenfalls war die Stromdichte an den proximalen Teilen des Oberarmes wegen des geringeren Querschnittes des Oberarmes und des geringeren Widerstandes der noch vom Strom gegen den Rumpf zu passierenden Strecke so groß geworden, daß Schmerzhaftigkeit auftrat, denn wir mochten das Stanniol noch so vorsichtig legen, oder an einer als schmerzhaft bezeichneten Stelle entfernen, immer trat wieder wegen unleidlichen Brennens die Notwendigkeit ein, den Versuch zu unterbrechen.

Schließlich wickelten wir nur den Vorderarm proximal bis zu dessen größtem Umfang, distal bis zum Handgelenk und die Beine bis zu den oberen Teilen der Waden in das Stanniol. So erzielten wir größte Querschnitte an den Zuleitungsstellen. Der Querschnitt jeder der Vorderarmelektroden betrug nun ca. 400 cm^2, der der Beinelektroden ca. 800 cm^2, je nach der Versuchsperson etwas wechselnd. Auch bei der maximalen Zuführung von Strom in unseren Versuchen trat nun gar kein Brennen mehr auf. Am Vorderarm bestand bei größter Stromstärke wohl intensives, auf die Dauer noch erträgliches Hitzegefühl, es war aber nicht mehr nötig, einen Versuch vorzeitig zu unterbrechen. An den Beinen trat örtliches Hitzegefühl überhaupt nicht mehr auf. Nach längerer Durchströmung war die Haut unter dem Stanniol an Armen und Beinen von Schweiß überronnen.

Nachdem nun eine zweckmäßige Form der Stromzuführung gefunden war, die einerseits größtmögliche Stromintensitäten mit unseren Apparaten in den Körper zu schicken gestattete, andererseits verhinderte, daß durch die Ströme örtliche Reizwirkungen auftraten, galt es, die auftretenden Spannungen zu messen und die Stromintensitäten zu bestimmen, die den Körper passierten. Da die Instrumente, die dem für den ärztlichen Gebrauch bestimmten Apparate beigegeben sind, für die exakte Messung nicht verwendbar waren, wurde eine Anordnung getroffen, die in der Schaltskizze wiedergegeben ist. Es sollte hier-

durch ermöglicht sein, außer den Werten für Ampère- und Voltzahl auch festzustellen, ob durch Phasenverschiebung eine Beeinträchtigung der Meßresultate erfolgt.

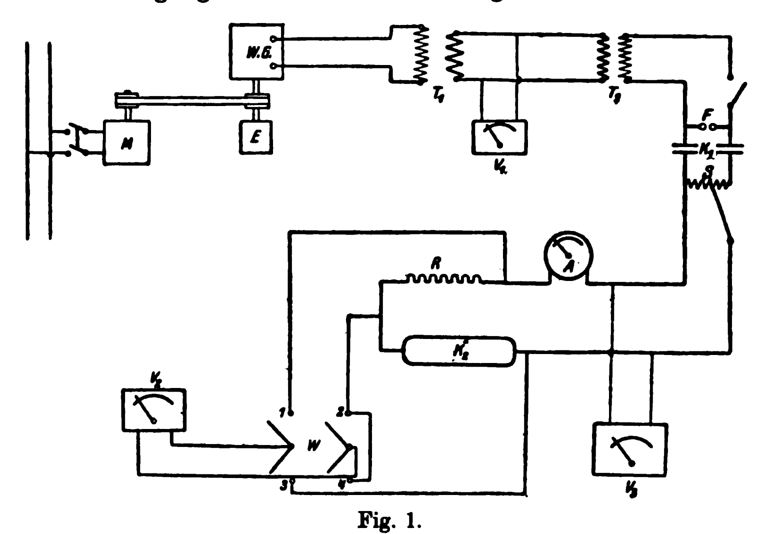


Fig. 1.

In der Skizze sind: *M* der Gleichstrommotor, *WG* der Drehstromgenerator mit seiner Erregermaschine *E*, T_1 der erste Transformator, V_1 das Voltmeter zur Messung der Spannung im Primärkreis, T_2 der zweite Transformator, *F* die Funkenstrecke (in Alkoholdampf), K_1 die Kondensatoren, *S* das sog. kleine Solenoid. Von diesem führte die Stromzuleitung zum Hitzdrahtampèremeter *A*, dem induktionsfreien Widerstand von 80 Ohm. Das mittels der Wippe *W* umschaltbare elektrostatische Voltmeter V_2 gestattete die Spannung am Widerstand *R* und die Spannung am Körper K_2 zu messen, während das elektrostatische Voltmeter V_3 die Gesamtspannung an dieser Serienschaltung von Widerstand und Körper bei derselben Stromstärke zu ermitteln ermöglichte.

Das Messungsergebnis war folgendes:

Ampèremeter	ε_3 Gesamtspannung Volt	ε_1 Spannung am Widerstand Volt	ε_2 Spannung am Körper Volt
1,05	196	85	110
1,30	230	104	134
1,60	ausgeschaltet	ausgeschaltet	170
1,80			176

Es ergibt sich daraus außer den Werten, die wir für die Bemessung der Stromzufuhr benötigten, daß annähernd

$$\varepsilon_1 + \varepsilon_2 = \varepsilon_3,$$

daß also bis auf eine geringe Abweichung, die durch die nicht bifilare Leitungsführung bedingt ist, und die zu einer geringen Einflußnahme von Selbstinduktion führte, die Summe der Teilspannungen der resultierenden Spannung gleich war, was nur dann der Fall sein konnte, wenn sich Strom und Spannung in gleicher Phase befanden. Es ergab sich daraus ferner, daß die Energieberechnung nach der Formel $A = EJ$ bei unserer Versuchsanordnung statthaft war und weiterhin, auf Grund der gefundenen Energiezufuhr in Watt/Sekunden, die Umrechnung in Meterkilogramme Arbeit und Calorien erfolgen durfte. Hierfür bedienten wir uns abgekürzter Werte, und daher haben wir auch die Größe der Energiezufuhr, wie die Größe des Gaswechsels, nur in gekürzten Werten in den Tabellen angeführt. Bei dem steten Schwanken des Ampèremeters und Voltmeters während des Versuchs unter dem Einflusse variabler Widerstände in den Funkenstrecken und variabler Entladungen hätte eine genaue Widergabe des Zahlenmaterials ja doch nur ganz problematischen Wert gehabt.

Die Bestimmung des Erhaltungsumsatzes erfolgte in üblicher Weise durch den Respirationsversuch. Die Versuchsperson lag nüchtern bewegungslos auf einem Liegestuhl, der durch Porzellanisolatoren vom Boden isoliert war. Die vordere und hintere Hälfte des Liegestuhles waren ebenfalls gegeneinander isoliert. Die Versuchsperson wurde mit Stanniol verbunden, die Stromzuführung erfolgte durch mit Stanniol überzogene Pappeschienen. Ein Thermometer wurde entweder in den After oder in den Mund gegeben. Die Aufzeichnung der Atmung erfolgte automatisch durch Registrierung auf der Kymographiontrommel, der Puls wurde an der Radialarterie von Zeit zu Zeit gezählt. Die größere Apparatur befand sich vollständig in einem Nebenzimmer[1]).

Versuch 132 bis 138.

Dr. B. liegt seit $8^h 45'$, seit $9^h 30'$ in vollkommener Ruhe, nüchtern. Beide Arme bis auf die Mitte des Biceps, beide Beine bis zum Knie in

[1]) Den Herren Dr. Brezina und Dr. Kolmer, die uns bei unseren Versuchen unterstützten, danken wir für ihre Mithilfe bestens.

Stanniol mit Binden fixiert. Arme und Beine je parallel verbunden. Dr. B. ist mit Mantel und Rock gut zugedeckt. Zimmertemperatur 14,9° bis 16,3° während des Versuchs. Zuerst wird ein Vorversuch ausgeführt, 10^h 10′ bis 10^h 16′ Stromzufuhr, 120 Volt primär im Betrieb. Spannung in der Zuleitung zum Körper während des Versuchs 180 Volt, Stromstärke 1,9 Amp., daher 342,0 Watt/Sek. oder rund 4,8 Cal. pro Minute (Erhaltungsumsatz der Versuchsperson 1,1 Cal./Min.). Der Versuch muß 10^h 16′ wegen Brennens am rechten Oberarm abgebrochen werden. Versuchsperson während der Änderung der Armelektrode vollkommen passiv. 10^h 26′ neuerdings bei 120 Volt Primärspannung im Betrieb durchströmt bis 10^h 33′. Es tritt Harndrang auf. Harn im Liegen gelassen. 10^h 48′ neuerdings in gleicher Weise durchströmt bis 10^h 54³/₄′. Zum Schlusse Schmerzempfindung am rechten Arm. Gesamtdurchströmungszeit 19³/₄ Minuten, innerhalb der Zeit von 44,75 Minuten. Gesamtzufuhr durch den Strom 94,8 Cal. Im Anschluß an den Durchströmungsversuch wurde noch ein Respirationsversuch zur Kontrolle und wegen des Nachweises einer eventuellen Nachwirkung ausgeführt.

Es folgen die Hauptdaten aus dem Versuch, die Übersichtstabelle über den Respirationsversuch folgt im Anhange.

Zeit	9^h 43′	10^h 10–16′	10^h 26–33′	10^h 48–54′	11^h 02′
Energiezufuhr durch d. Strom pro Minute in Calorien	0	4,8	4,8	4,8	0
Umsatz Calorien pro Minute	1,10	1,14	1,11	1,18	1,15
Pulsfrequenz	63	62—65 steigend	66—70 steigend	66—74 steigend	68—62 fallend
Atemfrequenz	9,5	9,5	9,5	9,8	10,0
Minutenvolum Liter	5,6	5,9	5,8	6,4	6,3

Der Versuch ergab somit folgendes:

Der Umsatz an Calorien pro Minute betrug am Versuchstage genau so viel wie bei anderen Beobachtungen an Dr. B., die in großer Zahl vorliegen und einen Mittelwert von 1,09 Cal. pro Minute ergeben hatten. Als Wirkung der Durchströmung, die diese offenkundig noch etwas überdauerte, trat eine geringfügige Steigerung des Umsatzes ein, die zum Teil wohl auf die Erhöhung der Herzarbeit zurückzuführen ist, zum Teil durch vermehrte Nierentätigkeit und gesteigerte Verbrennungen infolge Erhöhung der Körpertemperatur bedingt ist. Die Steigerung der Nierentätigkeit fand ihren Ausdruck in der zu ungewöhnlichem Zeitpunkte während des Versuches eintretenden ausgiebigen Entleerung eines diluierten Harnes. Es ist naheliegend,

anzunehmen, daß ebenso wie die Hautgefäße auch die Nierengefäße unter der Einwirkung der Durchströmung erweitert werden, was zu der Vermehrung der Harnsekretion Anlaß gab.

Durch Zufuhr von Stromenergie in Form Joulescher Wärme wurde also weder eine Erhöhung noch eine Erniedrigung der Verbrennungsvorgänge im Tierkörper herbeigeführt, die auf irgendeine spezifische Beeinflussung des Stoffumsatzes im Tierkörper unter der Wirkung hochfrequenter Wechselströme hinweisen würde.

Die Pulsfrequenz wurde unter dem Einflusse der Durchströmung erhöht, und zwar erst nach einer bereits recht reichlichen Zufuhr von Calorien. Bedenkt man, daß bei einer spezifischen Wärme des Tierkörpers von 0,8 im Mittel unter Konstanthaltung der Abgabe bei der Versuchsperson 60 Calorien erforderlich gewesen wären, um den Körper um 1^{0} zu erwärmen, so ist es begreiflich, daß die Wärmewirkung auf das Herz sich erst ganz allmählich ausbilden konnte, denn es ist anzunehmen, daß die größte Menge der Jouleschen Wärme dort entsteht, wo der Potentialabfall am größten ist, also an den Zuleitungsstellen, an denen der Widerstand der Haut und des Unterhautzellgewebes zu überwinden ist, bzw. in den oberen Extremitäten, in denen der Leitungsquerschnitt ein wesentlich geringerer ist als im Rumpf[1]). Die durch das Blut wie durch „Warmwasserheizung" aus der Peripherie zugeführte Wärme wird also erst allmählich zu einer Erhöhung der Gesamtkörpertemperatur und zur Pulsbeschleunigung, führen, während lokal die Erwärmung schon sehr groß ist. Im Hinblick auf die Versuche Mansfelds[2]), in denen geringfügigste Temperaturhöhung des Blutes schon zu auffallender Pulsbeschleunigung Anlaß gaben, wäre allerdings ein rascheres Ansteigen der Pulsfrequenz zu erwarten gewesen. Merkwürdig wenig beeinflußt ist die Atemfrequenz; sie erfuhr keine, normale

---

[1]) Hiermit steht auch die Erfahrung von Fürstenberg und Schemel (Deutsche med. Wochenschr. **1912**, 1780) in gutem Einklang. Die Autoren fanden bei Durchströmung von den Bauchdecken gegen den Rücken, daß in den Magen eingeführte Thermometer nur anfangs ein Steigen der Temperatur zeigten, das aber bald wieder verschwand. Die in den Körper eingedrungenen und diesen durchsetzenden Stromfäden hatten also im Körper selbst keine wesentliche Temperaturerhöhung auszulösen vermocht.

[2]) Arch. f. d. ges. Physiol. **134**, 598.

Schwankungen überschreitende Zunahme, wogegen das Minutenvolumen, sowohl das beobachtete wie das reduzierte, deutlich und nachhaltend gesteigert wurden, unzweifelhaft wieder im Gefolge der Steigerung der Körpertemperatur und der Durchblutung des Atemzentrums mit überwärmtem Blut. Der respiratorische Quotient blieb unverändert, eine Verschiebung der Oxydationsprozesse fand dabei nicht statt, die Ventilationssteigerung war auch zu gering, um eine Erhöhung des Quotienten durch Abventilation von Kohlensäure herbeizuführen.

Versuch 139 bis 144.

Dr. K. liegt seit 8h 30′ nüchtern. Die Arme bis zur größten Zirkumferenz des Vorderarmes, die Beine bis über die Wade in Stanniol eingewickelt und bandagiert. Beide Arme und beide Beine parallel verbunden. Mit Kleidern zugedeckt. Zimmertemperatur 14,3 bis 16,2°. Erster Vorversuch ohne Durchströmung beginnt um 9h 13′, der zweite um 9h 29′. Um 9h 52′ beginnt die Stromzufuhr mit 90 Volt primär. Stromstärke 1,6 bis 1,8 Ampère ansteigend. Spannung in der Zuleitung zum Körper 170 bis 176 Volt, daher im Mittel zugeführt 294,1 Watt/Sek. oder rund 4,1 Cal. pro Minute (Erhaltungsumsatz der Versuchsperson 1,2 Cal. pro Minute). Bald nach der Zufuhr des Stromes wird Wärmeempfindung an den Armen, „etwa wie bei einem warmen Umschlage“ angegeben. 20 Minuten nach Beginn der Durchströmung tritt Schweißausbruch ein und „Gefühl beginnenden Fiebers“. Nach 40 Minuten dauernder Durchströmung klagt die Versuchsperson über eingenommenen Kopf, Harndrang und großes Unbehagen. Nach 51 Minuten dauernder Durchströmung wird der Versuch abgebrochen. Es erfolgt Harnentleerung und nach einer Pause schließt sich der Versuch über die Nachwirkung an. Gesamtzufuhr durch den Strom 209 Calorien. Zur Temperaturmessung unter der Zunge dienten ein Maximum-Thermometer und ein empfindliches rasches Thermometer für Arbeiten mit Gasen.

Die Hauptdaten aus dem Versuch sind die folgenden:

Zeit	Mittel d. Energiezufuhr durch den Strom Cal./Min.	Umsatz Cal./Min.	Pulsfrequenz	Atemfrequenz	Minutenvolumen	Körpertemperatur Grad
9h 13′	—	1,21	58	14,0	6,9	36,6
9h 29′	—	—	58	14,6	—	36,6
9h 52′	4,1	—	—	—	—	—
10h 00′	4,1	1,19	62	15,0	7,2	36,9
10h 10′	4,1	—	68	16,0	—	36,9
10h 12′	4,1	—	76	17,4	—	37,1
10h 26′	4,1	1,26	80	17,6	7,3	37,1

Zeit	Mittel d. Energiezufuhr durch den Strom Cal./Min.	Umsatz Cal./Min.	Pulsfrequenz	Atemfrequenz	Minutenvolumen	Körpertemperatur Grad
10h 32′	4,1	1,39	86	18,0	8,4	37,2
10h 44′	—	—	70	17,0	—	—
10h 52′	—	—	66	—	—	—
10h 55′	—	1,20	64	14,2	6,9	—
11h 15′	—	1,20	64	14,0	6,9	36,7

Der Erfolg der in diesem Versuch nahezu eine Stunde dauernden Durchströmung, während der dem Körper mehr als das Dreifache jener Energiemenge zugeführt wurde, die seinem Stoffumsatz im Erhaltungsstoffwechsel entspricht, ist identisch mit jenem im Versuche an Dr. B. Es findet sich eine geringe Vermehrung des Erhaltungsumsatzes, die durch Mehrventilation sowie durch gesteigerte Herz- und Nierentätigkeit erklärt werden kann. Für die Ursache dieser Erscheinung ist die Erhöhung der Körpertemperatur, die maximal 0,5° betrug, verantwortlich zu machen. Es ist bemerkenswert, wie rasch Puls- und Atemsteigerung nach Abschluß der Durchströmung wieder zur Norm zurückkehrten. Durch energische Wärmeregulation sucht der Körper sich der überschüssigen Wärme zu entledigen, was ihm bei so großer Energiezufuhr während der Durchströmung jedoch nur unvollkommen gelingt. Nach Unterbrechung der Zufuhr stellt sich die Temperatur rasch wieder ein.

Versuch 145 bis 149.

Versuchsperson D. liegt seit 8h morgens vollkommen ruhig. Beide Arme und beide Beine vollkommen analog wie im vorigen Versuch mit Stanniol bekleidet und mit Binden umwickelt. Zimmertemperatur 16,3 bis 17,7°. Die Versuchsperson liegt unbedeckt in ihren Kleidern, jedoch ohne Rock. Die Stromzufuhr beginnt 9h 37′ bei 90 Volt primär im Betrieb und 170 Volt Spannung in der Zuleitung vom kleinen Solenoid während der Durchströmung. Stromstärke im Körper 1,6 Ampère. Spannung und Stromstärke erhöhen sich später auf 1,76 Volt und 1,8 Ampère. Energiezufuhr daher im Mittel 294,1 Watt/Sek. oder rund 4,1 Calorien pro Minute. Erhaltungsumsatz der Versuchsperson 1,25 Calorien pro Minute. Der Versuch beginnt bei der Durchströmung sofort mit ausgesprochenem, sich stetig steigerndem Hitzegefühl an den beiden Armen. Nach 9 Minuten Gefühl von Heißsein und Schwüle am ganzen Körper.

10^h 12′ allgemeines unbehagliches Übererwärmungsgefühl. 10^h 16′ Schweißausbruch auf Bauch und Brust, Harndrang. 10^h 24′ beginnen die Hände zu schwitzen, es wird um 11^h 22′ Harn entleert. Allmählich vermindert sich das unangenehme Gefühl von Übererwärmung. Die Unterkleider sind vollkommen vom Schweiß durchnäßt. Der Strom wird um 12^h 10′ ausgeschaltet nach einer Durchströmungsdauer von 2 Stunden 33 Minuten. Gesamtzufuhr durch den Strom 627 Calorien. Die Körpertemperatur im Rectum gemessen betrug am Schlusse des zweiten Respirationsversuchs 37,9° und lag um 1,1° höher als zu Beginn. Für die Erwärmung des Körpers wurden benötigt 58,8 Calorien, es erübrigten also rund 568 überschüssige Calorien, deren sich der Körper zu entledigen hatte. Dem Versuch mit Durchströmung folgten Versuche über die Nachwirkung. Außer einem geringen Gefühle von Unbehagen, das zum Teil auf das mehr als 4 Stunden lange bewegungslose Liegen, zum Teil auf die Übererwärmung und den starken Wasserverlust durch Schweiß zurückzuführen sein dürfte, führte auch diese langdauernde Durchströmung mit so großen Stromstärken nicht die leiseste subjektiv wahrnehmbare Nachwirkung herbei. Während des Versuchs wurden 820 ccm sehr diluierter Harn erzeugt, es trat also die Steigerung der Harnabsonderung analog auf, wie bei den beiden anderen Versuchspersonen.

Zeit	Mittel d. Energiezufuhr durch den Strom Cal./Min.	Umsatz Cal./Min.	Pulsfrequenz	Atemfrequenz	Minutenvolumen	Körpertemperatur Grad
9^h 34′	—	1,24	67	11,5	6,7	36,8
9^h 48′	4,1	—	70	—	—	—
9^h 55′	4,1	1,27	74	11,0	—	—
10^h 03′	4,1	—	72	13,0	—	—
10^h 12′	4,1	—	79	—	—	—
10^h 20′	4,1	—	80	13,1	—	—
10^h 25′	4,1	—	83	13,3	—	—
10^h 45′	4,1	—	86	—	—	37,9
10^h 56′	4,1	—	82	—	—	—
11^h 05′	4,1	—	83	—	—	—
11^h 12′	4,1	—	83	—	—	—
11^h 33′	4,1	—	81	—	—	—
11^h 46′	4,1	1,33	83	—	—	—
12^h 07′	4,1	1,34	83	11,1	6,9	—
12^h 14′	0	1,25	74	11,3	6,3	37,6
12^h 25′	0	—	69	12,1	6,6	—
12^h 38′	0	1,25	68	13,5	6,7	37,3

Der Versuch an D. gibt in mancher Richtung ein anderes Resultat als das erwartete. Bei gleicher Stromstärke wie in den Versuchen 189 bis 144 wäre zu erwarten gewesen, daß das

Gefühl des Unbehagens und der Eingenommenheit des Kopfes, über das K. klagte, sich in der fast 3mal so langen Durchströmungsdauer besonders geltend machen müßte. Im Gegenteil stiegen aber die Erscheinungen nur bis ungefähr 1^h 10′ nach der Stromschließung, und zwar auf ein Maximum, um sich dann allmählich zu verringern. Sowohl die Pulsfrequenz wie die Atemfrequenz und die Körpertemperatur gingen zurück, was wohl eindeutig darauf hinweist, daß unter der Wirkung des kräftigen Schweißausbruches am ganzen Körper sich die Entwärmung nun leichter und vollkommener vollziehen konnte. Vielleicht mag bei der langen Dauer des Versuches eine gewisse Gewöhnung an das anfänglich subjektiv etwas unbehagliche Übererwärmungsgefühl eingetreten sein. Auffallend ist bei D. das Fehlen der Wirkung der erhöhten Temperatur auf das Minutenvolumen, da bei ihm, wie dies auch die Versuche auf Teneriffa besagen[1]), die thermische Polypnoe deutlich ausgeprägt ist. Daß das Atemzentrum bei einer um 1,1° erhöhten Körpertemperatur nicht von erwärmtem Blut durchflossen gewesen wäre, ist wohl nicht anzunehmen. Die Steigerung des Umsatzes und das Absinken auf den ursprünglichen Betrag nach Ausschalten des Stromes ist auch bei D. wie bei den anderen Versuchspersonen deutlich ausgeprägt. Trotzdem im Verlauf von $3^1/_2$ Stunden im vorliegenden Versuche der dritte Teil jener Zahl von Calorien zugeführt wurde, die die Versuchsperson im Laufe eines ganzen Tages für ihren Erhaltungsumsatz verausgabt, ist außer einer selbstverständlichen durch die Temperaturerhöhung leicht erklärbaren, ja hierbei geradezu geforderten geringfügigen Umsatzsteigerung nicht der geringste Einfluß auf den Stoffumsatz nachzuweisen gewesen Wenn nach den Ausführungen Pflügers eine Temperaturerhöhung von 1° eine Steigerung des Umsatzes um 8 bis 10% herbeiführen soll, so ergibt sich aus dem vorliegenden Versuch über die Wirkung der Temperatursteigerung bei der Diathermie eine schöne Bestätigung dieser Gesetzmäßigkeit, da dem Anwachsen des Umsatzes von 1,25 auf 1,34 Cal. in unserem Falle eine Umsatzsteigerung von 7,2% entspricht. Die Vermehrung der Harnsekretion war auch in diesem Versuche bemerkens-

[1]) Diese Zeitschr. **39**, 472.

wert, um so mehr als sie mit großem Wasserverlust durch den Schweiß parallel ging.

Die wiederholt in der neueren Literatur vorfindliche Angabe über die Zerstörung von Mikroorganismen im Körper unter der Einwirkung hochfrequenter Ströme veranlaßte uns, das Verhalten einer Kultur von Paramaecien gegen diese Ströme zu untersuchen.

In ein rechtwinkliges Glaströgchen von 8 cm Länge wurden an beiden Schmalseiten Stanniolelektroden von je 8 ccm Fläche angebracht, durch diese erfolgte die Stromzuführung. Der Glastrog stand in einer Glasschale, die mit Kältemischung von — 12° beschickt werden konnte. Die Beleuchtung erfolgte von unten her, die Beobachtung durch die große Zeißsche binokuläre Lupe. Das Wasser, in dem sich die Paramaecien befanden, wurde fleißig durchgemischt, so daß im Trog allenthalben die gleiche Temperatur herrschte. Nach erreichtem Temperaturmaximum wurde sofort der Strom abgeschaltet, worauf die Flüssigkeit sich unter der Wirkung der Kältemischung rasch abkühlte.

Der Versuch gestaltete sich folgendermaßen:

2^h 59′. Temperatur des Wassers, in dem die Paramaecien lebhaft herumschwimmen, 16,4°. Strom eingeschaltet primär 60 Volt. 3^h. Die Energiezufuhr schwankt von 0,1 bis 0,4 Cal. pro Minute. 3^h 7′: 22°, 3^h 8′: 25°; ausgeschaltet. Durchströmung 3 Minuten.

3^h 20. Das Trögchen steht in der Kältemischung. Sobald die Temperatur auf 12° herabgegangen ist, wird der Strom eingeschaltet. 3^h 21′: 12°, 3^h 22′: 14°, 3^h 15′: 16° usw. 3^h 36′: 23°, während und nach dieser 16 Minuten dauernden Stromzufuhr bewegen sich Paramaecien und einige Fadenwürmer ganz so wie im undurchströmten Zustand.

3^h 39′ der Strom wieder eingeschaltet, das Wasser wird durchgemischt, bis um 3^h 45′ die Temperatur auf 33,5° gestiegen ist. Da sich an den nunmehr 30 Minuten durchströmten Paramaecien nicht der geringste Einfluß zeigt, wird die Kältemischung nicht erneuert und unter dem Einfluß der Durchströmung die Temperatur in die Höhe getrieben, um zu sehen, ob Paramaecien höhere Temperaturen schlechter vertragen, wenn sie von Hochfrequenzströmen durchflossen sind.

4^h 42′ wird der Strom bei 14,6° Temperatur des Wassers, in dem sich die Paramaecien befinden, geschlossen. 4^h 43′ Temperatur 34° (Stromzufuhr 1,3 Cal. pro Minute), 4^h 43′ 10″ ausgeschaltet. Die Tiere sind während der Durchströmung und nachher normal.

4^h 45′. Temperatur 28,50°, neuerlich geschlossen, 4^h 45′ 20″: 37°; die Tiere schwimmen noch immer lebhaft umher. Ausgeschaltet.

4^h 48′ bei 29,1° wieder eingeschaltet, die Temperatur bis 38° getrieben, sofort wieder ausgeschaltet.

4^h 51′. Die Temperatur des Wassers bis 39° getrieben; ausgeschaltet. Noch immer sind die Tiere anscheinend unverändert.

4^h 54′. Die Temperatur auf 41° getrieben; anscheinend 50% der Tiere tot. Bald aber erholen sie sich wieder nach dem Ausschalten, und die Tiere schwimmen bis auf wenige wieder lustig umher.

4^h 59′. Die Temperatur auf 43° durch Einschalten des Stromes erhöht, nach dem Ausschalten scheinen 90% der Tiere tot, aber es erholt sich doch wieder eine beträchtliche Zahl.

5^h 3′. Temperatur auf 44° getrieben, das Wasser „dampft"; nach dem Ausschalten scheinen alle Tiere tot und doch erholte sich einige Zeit später wieder eine ziemliche Anzahl. Als am nächsten Tage der Trog untersucht wurde, fanden sich noch einige (vielleicht 5% aller) lebende Paramaecien, die anderen sind gestorben.

Dieser Versuch deutet darauf hin, daß niedere Lebewesen (Paramaecien) unter der Wirkung von Hochfrequenzströmen für kurze Zeit auf hohe Temperaturen erwärmt werden können, die auch für das menschliche Protoplasma die Grenze dessen darstellen, was das Gewebe ohne schwere Schädigung vorübergehend noch verträgt. Es dürfte daher wenig Sicherheit dafür bestehen, tierische Lebewesen durch Stromwärme im Tierkörper quantitativ zu töten. Bei dem Versuche, durch Diathermie in diesen Gewebepartien befindliche Lebewesen zu töten, dürfte die Erfüllung der Bedingungen für eine solche Wirkung erhöhter Temperatur, deren Maximum ja doch an der Haut und den ihr nächst gelegenen Stellen erreicht wird, während ihre Höhe mit der Entfernung von der Haut abnimmt, auf ziemlich große Schwierigkeiten stoßen, denn alle unsere Versuchsresultate sprechen wohl dafür, daß außer einer reinen Wärmewirkung den Hochfrequenzströmen keinerlei spezifischer Einfluß auf die Lebensvorgänge zugeschrieben werden kann, wie dies ja auch nach den elektrophysiologischen Untersuchungen über Hochfrequenzströme[1]) nicht anders zu erwarten war.

Das Ergebnis der im vorliegenden beschriebenen Versuche ist das folgende:

[1]) Siehe bei Garten, Handb. d. physiol. Methodik von Tigerstedt II, 3, S. 412 und bei Cremer, Nagels Handb. d. Physiol. IV, 2, S. 846ff.

Bei Zuleitung hochfrequenter Wechselströme wurden unter Vermeidung des Zustandekommens örtlich großer Stromdichte bis zu 1,9 Ampère bei 180 Volt durch nahezu 20 Minuten und 1,8 Ampère bei 176 Volt durch $2^1/_2$ Stunden durch den Körper geschickt. Die Energiezufuhr betrug im Maximum während der Versuchszeit 627 Cal. — also $^1/_8$ jener Wärmemenge, die dem Erhaltungsumsatze der Versuchsperson in 24 Stunden entspricht, oder das 3 bis 4fache des Energiebedarfes des ruhenden Körpers während der Durchströmungszeit.

Die Wirkungen kennzeichneten sich ausschließlich als reine Wärmewirkungen, die zu einer Erhöhung der Gesamtkörpertemperatur führten, in deren Gefolge eine Vermehrung der Pulsfrequenz auftrat und mächtiger Schweißausbruch zustande kam. Die beobachtete geringfügige Steigerung des Erhaltungsumsatzes hält sich ganz in jenen Grenzen, die bei andersartiger Erhöhung der Körpertemperatur um denselben Betrag stattfindet. Ein spezifischer Einfluß der Durchströmung auf den Umsatz bestand daher nicht. Es wurden weder Calorien gespart, noch infolge der Stromwirkung mehr Calorien umgesetzt. Eine Verschiebung der Oxydationsvorgänge fand nicht statt.

Unter der Wärmewirkung der Ströme kam es zu Erweiterung der Hautgefäße und anscheinend auch der Nierengefäße, was zu einer Vermehrung der Harnbildung während der Durchströmung Anlaß gab.

Die Atemmechanik wurde während der Durchströmung nur wenig verändert, selbst eine Zunahme des Minutenvolumens fand sich im Zusammenhange mit der Temperatursteigerung nicht in jedem Versuche.

Der Einfluß der Hochfrequenzströme auf Paramaecien war ebenfalls als reine Wärmewirkung allein gekennzeichnet.

Die physikalische Messung ergab nach den Anzeigen des Multicellularvoltmeters unter Zu- und Abschaltung eines induktionsfrei gewickelten Widerstandes, daß eine merkliche Phasenverschiebung bei Messung der Ströme, die vom kleinen Solenoid dem Menschen zugeleitet werden, nicht in Betracht kommt und daß daher aus dem Produkt von Volt und Ampère die Energiezufuhr richtig bewertet werden kann.

Anhangstabelle.

Versuchsperson B.

(Calorienbedarf 1,1 Cal. pro Minute.)

Sämtliche Werte sind gekürzt. Energiezufuhren und Mittelwerte aus dem betreffenden Versuch.

Versuch Nr.	Minutenvolumen beob. l	Minutenvolumen reduz. l	Atemzüge pro Minute	Atemtiefe	Analyse CO_2 %	Analyse O_2 %	Analyse N_2 %	Exspirationsluft CO_2-Zuwachs	Exspirationsluft O_2-Defizit	R. Q.	Pro Minute ccm O_2	Calorien pro Minute umgesetzt	Calorien pro Minute zugeführt als Stromenergie
134	5,6	5,2	9,5	590	3,83	16,67	79,50	3,80	4,37	0,87	226	1,10	0
135	5,9	5,5	9,5	621	3,72	16,80	79,48	3,69	4,24	0,87	232	1,14	4,8
136	5,8	5,3	9,5	611	3,69	16,75	79,56	3,66	4,32	0,85	234	1,11	4,8
137	6,4	5,9	9,8	654	3,68	16,91	79,41	3,65	4,12	0,88	242	1,18	4,8
138	6,3	5,8	10,0	630	3,71	16,92	79,67	3,39	4,17	0,81	240	1,15	0
Versuchsperson K. (Calorienbedarf 1,2 Cal. pro Minute.)													
139	6,9	6,4	14,0	493	3,06	17,14	79,80	3,03	2,34	0,76	254	1,21	0
140	7,0	6,5	14,6	480	3,01	17,25	79,74	2,98	2,51	0,77	251	1,19	4,4
141	7,3	6,7	17,4	419	3,26	17,19	79,55	3,23	2,61	0,83	261	1,26	4,1
142	8,0	7,4	18,0	444	3,13	17,18	79,69	3,10	2,90	0,79	290	1,39	4,1
143	6,9	6,4	14,2	486	3,03	17,06	79,91	3,00	2,61	0,73	261	1,20	0
144	6,9	6,3	14,0	493	3,21	17,14	79,65	3,18	2,47	0,83	247	1.20	0
Versuchsperson D. (Calorienbedarf, nicht nüchtern 1,2 Cal.)													
145	6,4	5,8	13,3	481	3,25	16,59	80,16	3,22	4,63	0,70	270	1,27	4,1
146	6,9	6,3	11,1	621	3,44	16,75	79,81	3,41	4,38	0,78	277	1,33	4,1
147	6,3	5,7	11,3	558	3,40	16,28	80,32	3,37	4,98	0,68	286	1,34	4,1
148	6,6	6,0	12,1	546	3,15	16,75	80,07	3,12	4,45	0,70	268	1,25	0
149	6,7	6,1	13,5	497	3,23	16,84	80,03	3,20	4,35	0,74	264	1,25	0

Berichtigung

zu

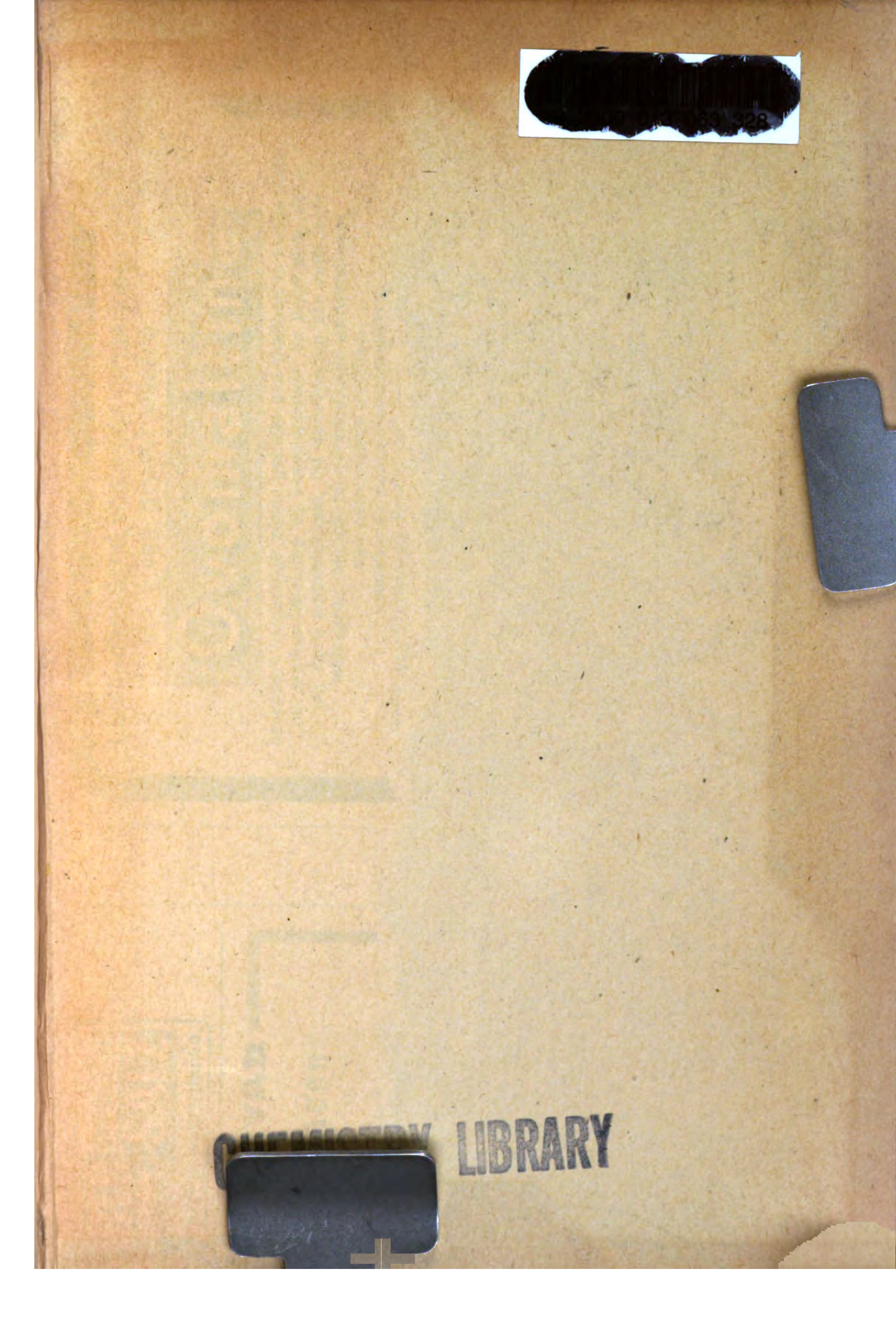
Band 47, 473, 1912.

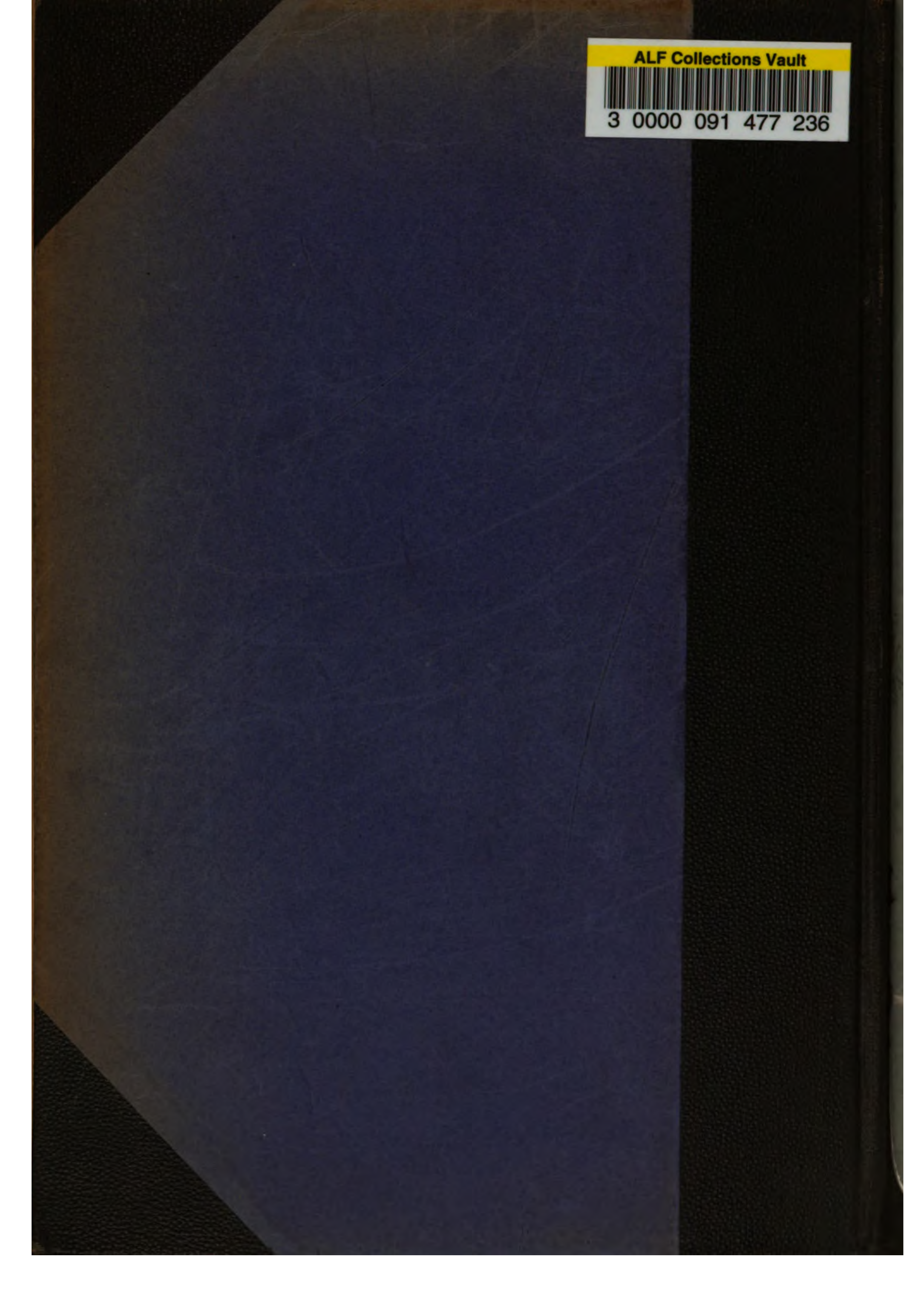
Zeile 10 von unten muß heißen: nicht erschüttert wird (statt erschüttert wird).

Autorenverzeichnis.

Arnheim, F., siehe Rona und Arnheim.
Aubry, Ludwig, siehe Kämmerer und Aubry.
Auerbach, Fr. und H. Pick. Bemerkung zur Pankreasverdauung. S. 425.
Bachem, C., siehe Leo und Bachem.
Barsickow, Max. Experimentelle Untersuchungen über die therapeutische Wirkung der Hefe bei der alimentären, multiplen Polyneuritis der Meerschweinchen und Tauben. S. 418.
Bertolini, Amilcare. Über die das Diphtherietoxin entgiftende Wirkung der autolysierenden Leber. S. 448.
Beutner, R. Einige weitere Versuche betreffend osmotische und kolloidale Quellung des Muskels. S. 217.
Bickel, A. und Mich. Pawlow. Über den Einfluß einiger Herzmittel auf die Kurve des Elektrokardiogramms. S. 459.
Borowikow, G. A. Über die Ursachen des Wachstums der Pflanzen. I. S. 230.
Buglia, G. Über den Übergang der Eiweißverdauungsprodukte von der Mutter auf den Foetus. S. 362.
Durig, A. und A. Grau. Der Energieumsatz bei der Diathermie. S. 480.
Elias, Herbert. Über die Rolle der Säure im Kohlenhydratstoffwechsel. Über Säurediabetes. S. 120.
Evans, C. Lovatt. Der Einfluß der Nahrung auf den Amylasegehalt des menschlichen Speichels. S. 432.
Grau, A., siehe Durig und Grau.
Grosser, Paul. Über den Einfluß des Kochens auf das physikalisch-chemische Verhalten von Frauenmilch, Kuhmilch und Buttermilch. S. 427.
György, Paul, siehe Rona und György.
Ishimori, Kuniomi. Über die Aufspeicherung und Abgabe des Glykogens. S. 332.
Iwanowski, D. Kolloidales Chlorophyll und die Verschiebung der Absorptionsbänder in lebenden Pflanzenblättern. S. 328.
Juschtschenko, A. S. Zur Physiologie der Schilddrüse: Gehalt an Phosphor, Stickstoff und Lipoiden bei thyreoidektomierten Tieren. S. 64.
Kämmerer, Hugo und Ludwig Aubry. Untersuchungen über die Beziehungen der Serumeiweißkörper zur Antitrypsinwirkung. S. 247.
Kanitz, Aristides. Die Temperatur-Frequenz-Kurve des Säugerherzens. S. 181.
Leo, H. Über das Wesen der Organverfettungen nach Phosphorvergiftung. S. 297.
— und C. Bachem. Weitere Untersuchungen über Fettbildung in der überlebenden Leber. S. 313.
— und W. Truschennikoff. Untersuchungen über Fettbildung unter dem Einflusse des Phosphors. S. 302.
Lhota, Camill Lhoták von. Versuche über die Fixation des Digitoxins (Merck) im Organismus des Kaninchens nach intravenöser Injektion nebst vergleichenden Versuchen mit Strophantin g. S. 144

Lifschütz, I. Quantitative Bestimmungen der Oxydationsprodukte des Cholesterins. S. 373.
Löb, Walther. Über die photochemische Synthese der Kohlenhydrate. S. 257.
Marx, Elisabeth, siehe Zaleski und Marx.
Oppermann, Fr., siehe Rolly und Oppermann.
Ostwald, Wolfgang. Zur Frage nach der kolloidchemischen Analyse des Spezifizitätsproblems. S. 225.
Pawlow, Mich., siehe Bickel und Pawlow.
Pick, H., siehe Auerbach und Pick.
Rolly, Fr. und Fr. Oppermann. Das Verhalten des Blutzuckers bei Gesunden und Kranken. I. S. 50. II. S. 187. III. S. 200. IV. S. 259. V. S. 268. VI. 471.
Rona, P. und F. Arnheim. Beiträge zur Frage der Glykolyse. III. S. 35.
— und Paul György. Über das Natrium- und das Carbonation im Serum. Beiträge zur Frage des „nicht diffusiblen Alkalis“ im Serum. S. 278.
Rullmann, W. Vorläufige Mitteilung über Römers Arbeit: „Zur Schardinger-Reaktion der Kuhmilch“. S. 155.
Sakaguchi, Kōzō. Über den Fettgehalt des normalen und pathologischen Harns. S. 1.
Schulz, Arthur. Zur Kenntnis der Fermente der Purinreihe. S. 86.
Simon, Friedrich. Über die Keimung zuvor belichteter und chemisch vorbehandelter Samen. S. 410.
Truschennikoff, W., siehe Leo und Truschennikoff.
Walbum, L. E. Über die Verwendung von Rotkohlauszug als Indicator bei der colorimetrischen Messung der Wasserstoffionenkonzentration. S. 291.
Weil, Edmund. Über die Wirkungsweise des Komplements bei der Hämolyse. S. 347.
Willberg, M. A. Die natürliche Resistenz der Igel einigen Giften gegenüber. S. 157.
Zaleski, W. und Elisabeth Marx. Über die Rolle der Carboxylase in den Pflanzen. S. 175.


LIBRARY


ALF Collections Vault
3 0000 091 477 236